

98

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

M. Guillaume VALETTE

Pharmacien des Hôpitaux de Paris
Docteur en Pharmacie
Moniteur à la Faculté de Pharmacie

1^{re} THÈSE. ÉTUDE DU MODE DE FIXATION DE LA COCAÏNE
SUR LES FIBRES NERVEUSES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 10 décembre 1930 devant la Commission d'examen

MM. H. CARDOT, *président.*

DOUIN
FROMAGEOT } *examinateurs.*

CAEN

IMPRIMERIE DES PAPETERIES DE NORMANDIE

16, Rue des Rosiers, 16

1930

**ETUDE DU MODE DE FIXATION
DE LA COCAÏNE
SUR LES FIBRES NERVEUSES**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545319_0024

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

M. Guillaume VALETTE

Pharmacien des Hôpitaux de Paris
Docteur en Pharmacie
Moniteur à la Faculté de Pharmacie

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE DU MODE DE FIXATION DE LA COCAÏNE
SUR LES FIBRES NERVEUSES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 10 décembre 1930 devant la Commission d'examen.

MM. H. CARDOT, *président*.

DOUIN
FROMAGEOT } *examinateurs.*

CAEN

IMPRIMERIE DES PAPETERIES DE NORMANDIE

16, Rue des Rosiers, 16

1930

UNIVERSITÉ DE LYON — FACULTÉ DES SCIENCES

Doyen :

M. GRIGNARD, O. ,  I,  P. N., Membre de l'Institut, Chimie générale.

Assesseur :

M. VANEY, ,  I, .

Professeurs honoraires :

MM. VESSIOT, O. ,  I ;
GÉRARD, O. ,  I,  C ;
RIGOLLOT, ,  I ;
OFFRET, ,  I,  ;
COUTURIER, ,  I,  ;
KOEHLER, O. ,  I, .

Professeurs titulaires :

MM. GRIGNARD, O. ,  I.  P. N., Membre de l'Institut,
Chimie générale.
DULAC, ,  I., Calcul différentiel et intégral.
MASCART, ,  I.,  Astronomie physique.
SIRE, ,  I.,  Mécanique rationnelle et appliquée.
MEUNIER, ,  I., Chimie industrielle.
BEAUVERIE, ,  I.,  Botanique.
THOVERT, ,  I.,  Physique.
CARDOT, , Physiologie générale et comparée.
VANEY, ,  I.,  Zoologie.
LONGCHAMBON, ,  I., Minéralogie théorique et appliquée.
LOCQUIN, ,  I., Chimie générale.
ROMAN, , Géologie.
DÉJARDIN, , Physique.

Professeurs titulaires (sans chaire) :

MM. DOUIN, , Botanique.
LEMARCHANDS, , I., Chimie industrielle.
EYRAUD, , Mathématiques.

Maîtres de Conférences et Chargés de Cours complémentaires :

MM. SOLLAND, , I., Zoologie.
AUMÉRAS, Chimie physique.
FROMAGEOT, Chimie agricole.
BONNET, , I., Zoologie appliquée et Zootechnie.
MAYET, ,  I., Anthropologie.
PELOSSE, , I., Sériciculture.
DONCIEUX, , I., P. C. N., supérieur.
SEYEWETZ, ,  I., Matières colorantes artificielles.
M^{lle} BACHRACH, , Physiologie.
DARESTE de la CHAVANNE , I., Géologie.
DUFAY, Astrophysique.

Secrétaire :

M^{me} NÉTIEU, .



A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. RADAIS

DOYEN DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE.

*Hommage de reconnaissance
et de respectueux dévouement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. TIFFENEAU

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE.

*Témoignage de profonde reconnaissance
et de sincère attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. CARDOT
PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE LYON.

Hommage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR J. RÉGNIER
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE PHARMACIE
PHARMACIEN DES HOPITAUX.

*En témoignage de toute mon
affectueuse reconnaissance.*

A LA MÉMOIRE DE MES CHERS DISPARUS

A MES PARENTS

A MA GRAND'MÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

Etude du mode de fixation de la Cocaïne sur les fibres nerveuses

INTRODUCTION

Depuis les recherches classiques de DE VRIES et de PFEFFER, le problème de la perméabilité cellulaire a donné lieu à d'importants travaux. Alors que ces auteurs comparaient les phénomènes d'échanges cellulaires aux processus d'osmose décrits par DUTROCHET et limitaient le rôle de la couche externe du protoplasme au fonctionnement d'une membrane semi-perméable semblable aux membranes du précipité de TRAUBE, on a été forcé d'admettre par la suite que la perméabilité de la cellule n'obéissait pas à des lois aussi simples. On a même été jusqu'à contester l'existence de cette membrane, dans le sens où l'entendaient les premiers auteurs, cette notion répondant à une réalité anatomique et à une fixité de propriétés physico-chimiques assez éloignées de la réalité. On s'accorde cependant à attribuer à la couche superficielle du protoplasme un certain nombre de propriétés particulières qui font que cette couche différenciée (« Plasmahaut » des Allemands) intervient pour la plus grande part dans la régulation des échanges cellulaires. C'est de la composition chimique de cette couche protoplasmique et de ses propriétés physiques (état colloïdal et électrique) que dépendent la fixation et la pénétration des substances dissoutes.

La complexité du problème de la perméabilité a suscité de nombreuses théories dont aucune n'est entièrement vérifiée par l'ensemble des faits expérimentaux. La plupart des expériences faites à ce sujet se sont adressées aux substances dont la pénétration dans le milieu cellulaire peut être mise en évidence soit directement, dans le cas des matières colorantes, soit indirectement dans le cas des différents réactifs physiologiques. Cette dernière catégorie de substances comprend entre autres les narcotiques dont l'action est particulièrement nette sur les organismes animaux et végétaux.

En dehors de ce cas particulier des narcotiques, le problème de la fixation et de la pénétration des médicaments en général est encore à ses débuts, et il est d'autant plus difficile de l'aborder que nous ignorons le plus souvent le siège exact de l'action de ces corps et, à plus forte raison, n'avons-nous que peu de renseignements sur la façon dont ils se fixent et sur les modifications qu'ils produisent dans les cellules.

Dans le cas de médicaments très actifs, comme les alcaloïdes et les glucosides, nous pouvons représenter l'action de ces corps par un ensemble de réactions physiologiques constantes, mais nous ignorons le plus souvent la cause première de ces actions.

Si l'on se place au simple point de vue du processus de fixation d'un médicament, on se heurte déjà aux difficultés suivantes :

1. — On ne peut pas toujours mettre en contact une dose connue de médicament avec les éléments cellulaires sur lesquels il est susceptible d'agir.

2. — Les doses de médicament fixées sont le plus souvent impossibles à déceler par les méthodes ordinaires de dosage.

3. — L'action sur un organe isolé est parfois différente de l'action *in vivo*, cette différence d'action étant due la plupart du temps à une modification physique ou chimique de la substance introduite dans l'organisme.

De telles recherches ne peuvent donc s'appliquer qu'à un petit nombre de groupes pharmacodynamiques. A ce point de

vue, l'action des narcotiques est, comme nous l'avons vu, l'une des plus faciles à mettre en évidence, ce qui explique que les premières expériences sur la pénétration cellulaire des médicaments se soient adressées à cette catégorie de substances.

MEYER et OVERTON ont attribué l'action narcotique à une plus ou moins grande pénétration des substances dans la cellule. La région superficielle du protoplasme étant imprégnée d'une substance lipoïde, mélange de Cholestérol et de Lécithine, la pénétration de ces substances dépend de leur solubilité dans l'ensemble cholestérol-lécithine ou plutôt, de leur coefficient de partage entre ce mélange et l'eau.

Si cette théorie est valable pour cette série de narcotiques étudiée par OVERTON, elle ne peut s'accorder avec la pénétration de certains colorants vitaux insolubles dans les lipoïdes et surtout au passage de l'eau et des solutions aqueuses. C'est pourquoi diverses modifications en ont été données dont aucune, à la vérité, n'est basée sur des faits d'expérience. Telle est la théorie de NATHANSON qui attribue à la membrane une structure en « mosaïque », et la théorie de CLOWES sur l'inversion des émulsions.

Plus récemment, TRAUBE a expliqué l'action des narcotiques, non plus par leur liposolubilité, mais par leur activité de surface. Des solutions aqueuses de différentes substances ayant un même pouvoir narcotique, ont la même tension superficielle et sont « isocapillaires ». TRAUBE a donné depuis un sens plus général à sa théorie en faisant intervenir non plus l'activité de surface des substances mais leur « pression d'adhésion » (Haftdruck) ou « intensité d'adhésion ». Cette pression d'adhésion tend à retenir les particules dissoutes au sein de la solution et, dans le cas où cette valeur est faible, la substance tend à passer du solvant dans les phases solides, liquides ou gazeuses non miscible avec lui. Si la solution est en contact avec un tissu vivant la substance tend par suite à se fixer sur les constituants solides ou liquides du protoplasma. Cette théorie n'envisage donc que l'affinité plus ou moins grande des substances pour

l'eau sans préjuger en rien de leur mode de fixation sur les constituants cellulaires.

Cette fixation peut être le fait d'une dissolution — et nous retombons alors sur la théorie de Meyer et Overton si l'on envisage exclusivement le cas des lipoides, — elle peut être le fait d'une adsorption. Nous verrons par la suite sur quelles bases sérieuses WARBURG a pu établir une théorie d'adsorption de la narcose.

Nous nous trouvons donc en présence de deux théories de fixation des médicaments : théorie lipoidique et théorie d'adsorption. Nous allons envisager chacune d'elles à propos de la fixation des anesthésiques locaux. Les substances de ce groupe pharmacodynamique présentent l'avantage d'une localisation bien délimitée : ces médicaments agissent spécifiquement sur les fibres nerveuses sensibles et motrices. Leur action physiologique est facile à mettre en évidence soit sur le trajet de ces fibres, soit sur leurs terminaisons. Les expériences faites sur des préparations neuro-musculaires isolées donnent des résultats analogues aux essais pratiqués *in situ*. Enfin il est possible de faire sur des nerfs en survie des expériences physico-chimiques dans les mêmes conditions que les déterminations physiologiques.

C'est grâce à ces avantages que nous avons pu étudier le mode de fixation des anesthésiques locaux et voir à quel processus physico-chimique il pouvait répondre.

L'ensemble de nos recherches sera présenté de la façon suivante :

1^o Nous exposerons dans un premier chapitre les résultats des expériences physiologiques faites par H. CARDOT, J. RÉGNIER et nous-même, qui nous ont conduits à envisager la fixation de la cocaïne sur les fibres nerveuses sous la forme d'un phénomène d'adsorption.

2^o Dans un deuxième chapitre, nous essaierons de réfuter les arguments compatibles avec la théorie de MEYER et OVERTON en montrant que la dissolution de l'anesthésique local par

l'huile, et par suite, son coefficient de partage entre l'huile et l'eau, ne suit pas la même loi que le phénomène physiologique en fonction de la concentration de la solution anesthésique.

3° Nous aborderons en troisième lieu l'étude de la fixation de la cocaïne par le charbon animal et par les nerfs isolés et nous montrerons que cette fixation est du même type dans les deux cas et suit les lois de l'adsorption normale.

4° Le chapitre IV sera consacré à l'étude de l'influence de la température et du pH sur la fixation de l'anesthésique aussi bien sur le charbon animal que sur les nerfs isolés et à la comparaison de ces résultats avec l'action produite par ces deux facteurs sur l'action anesthésique de la cocaïne.

5° Enfin, dans un dernier chapitre, nous montrerons que la fixation de l'alcaloïde par les nerfs est liée à la constitution physico-chimique de ces derniers et que le chauffage préalable entrave en partie leur pouvoir adsorbant.

En conclusion, nous chercherons à concilier nos résultats avec les faits constatés dans l'étude physiologique des anesthésiques locaux et à montrer qu'ils s'accordent avec les hypothèses concernant le mécanisme de l'action de ces corps.

Qu'il me soit permis d'adresser ici à Monsieur le Professeur M. TIFFENEAU l'assurance de ma respectueuse reconnaissance pour les encouragements précieux qu'il m'a prodigués et l'appui que j'ai trouvé près de lui depuis mon entrée dans son laboratoire.

Je prie Monsieur le Professeur H. CARDOT de recevoir l'expression de toute ma gratitude pour les conseils éclairés qui ont grandement facilité ma tâche. Je ne saurais oublier avec quelle amabilité il m'a admis près de lui pour m'initier à l'expérimentation physiologique.

J'adresse à Monsieur le Professeur H. ROUVIÈRE mes respectueux remerciements pour l'accueil si bienveillant qu'il m'a fait dans son laboratoire.

J'ai grand plaisir enfin à remercier ici Monsieur J. RÉGNIER, Pharmacien des Hôpitaux de Paris, qui m'a inspiré l'idée de ce travail et qui, depuis le début de mes études pharmaceutiques m'a affectueusement soutenu et conseillé. Je ne saurais trop lui en exprimer ma reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

La mesure de l'activité physiologique des anesthésiques locaux a été abordée par de nombreuses méthodes. Celles-ci utilisent l'action de ces substances aussi bien sur les troncs et les terminaisons nerveuses que sur les tissus et les organismes les plus divers. La mise au point très complète de cette question a été publiée récemment par J. RÉGNIER (92).

L'action physiologique de ces corps s'exerçant sur l'excitabilité des fibres nerveuses, on n'a pu avoir une idée exacte de cette action que du jour où cette propriété physiologique a été déterminée d'une façon précise.

§ 1. — EXPRESSION CHRONOLOGIQUE DE L'EXCITABILITÉ

Depuis les travaux de LAPICQUE (57) l'excitabilité de différents tissus a pu être exprimée par la notion précise de Chronaxie. Cette notion résulte des faits expérimentaux suivants :

Soit un muscle gastrocnémien de grenouille isolé avec le sciatique qui l'innerve. Ce nerf est placé sur deux électrodes d'argent chloruré disposées à 1cm de distance et reliées aux deux bornes d'un réducteur de potentiel permettant de fractionner le voltage fourni par une source électrique déterminée. Le circuit comporte de plus un interrupteur (rhéotome balistique) (14) à l'aide duquel on peut faire passer le courant pendant un temps déterminé. Grâce à ce dispositif, on peut créer dans le nerf un courant d'intensité connue pendant une durée connue. Si le circuit ne comporte pas de self-induction et si les électrodes sont impolarisables, l'intensité passe brusquement.

de 0 à la valeur 1, valeur qu'elle conserve pendant tout le passage du courant, puis retombe brusquement à 0 dès qu'on coupe

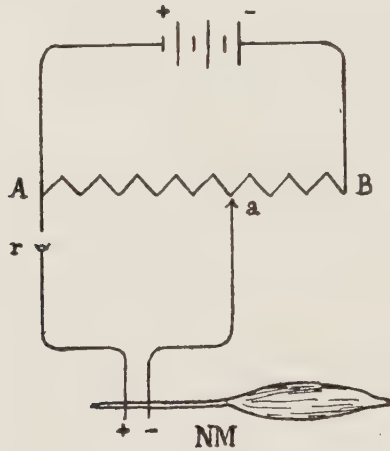


Fig. 1. — Schéma de l'excitation par les courants galvaniques.
a : contact mobile du réducteur du potentiel AB.
r : interrupteur (ou rhéotome balistique).
NM : préparation nerf-muscle.

le circuit. Le nerf est donc le siège d'une onde galvanique rectangulaire de la forme ci-dessous (fig. 2).

Dans ces conditions l'excitation du nerf ne prend naissance qu'à la fermeture et à l'ouverture du circuit. L'excitation de fermeture se produit à la cathode et l'excitation d'ouverture à l'anode. Pour des courants de faible intensité, la première de ces deux excitations est seule à considérer et c'est toujours dans ces conditions que nous nous sommes placés. Il est nécessaire que l'excitation produite à la cathode puisse se propager librement vers le muscle sans traverser de segment nerveux parcouru par le courant, en particulier la région en contact avec l'anode,

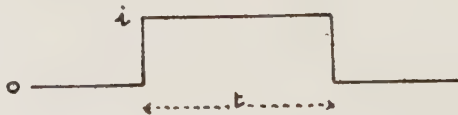


Fig. 2. — Onde galvanique rectangulaire d'intensité *i* et de durée *t*.

où se produisent des modifications de l'excitabilité et de la conductibilité (anélectrotonus). La cathode est donc placée le plus près du muscle.

En excitant dans ces conditions un nerf par des ondes galvaniques rectangulaires de durée relativement longue, de l'ordre de la seconde ou du $1/10^e$ de seconde par exemple, nous n'obtenons aucune réponse (contraction du gastrocnémien) si l'intensité choisie est suffisamment faible. En augmentant progressivement l'intensité, nous obtenons à un certain moment une réponse musculaire. L'intensité liminaire ainsi trouvée est la même pour une préparation donnée, quelle que soit la durée de passage du courant, pourvu que cette durée ne soit pas inférieure à une valeur donnée, dite *temps utile*, variable avec les tissus considérés.

Si nous réduisons maintenant la durée de l'onde galvanique excitante en deçà du temps utile, nous constatons qu'il est nécessaire, pour obtenir une réponse, d'augmenter l'intensité du courant. Cette intensité doit être d'autant plus grande que la durée de passage est plus courte. En d'autres termes, il existe une relation entre l'intensité liminaire et la durée de l'excitation. Cette relation peut être exprimée par une courbe en portant en abscisses les durées des ondes et en ordonnées les intensités liminaires correspondantes. La courbe ainsi obtenue a pu, en première approximation, être comparée à un arc d'hyperbole (fig. 3) mais sa forme est en réalité plus complexe. Cette courbe admet, d'une part, comme asymptote l'axe des ordonnées, d'autre part elle se confond avec une parallèle à l'arc des abscisses à partir de la valeur du temps qui correspond précisément à la valeur que nous avons appelée « temps utile ».

Pour différents tissus excitable, nerfs et muscles, les courbes ainsi obtenues ont toujours la même forme, mais elles sont plus ou moins étalées en fonction du temps. Suivant l'expression de LAPICQUE « toutes les excitabilités suivent la même loi, à une constante de temps près ». Le temps utile est d'autant plus grand que le tissu excitable est plus lent.

L'excitabilité d'un tissu est alors définie par la courbe donnant les valeurs de l'intensité liminaire en fonction des durées de passage du courant. L'établissement de cette courbe permettra donc de caractériser un tissu donné. Cependant cette détermination nécessite un nombre assez grand de mesures, c'est pourquoi on a été amené à définir un point homologue pour chaque courbe étudiée. On peut ainsi définir la distance qui sépare la portion horizontale de la courbe de l'axe des abscisses, autrement dit l'intensité liminaire pour des durées égales ou supérieures au « temps utile ».

LAPICQUE a donné à cette valeur de l'intensité le nom de *rhéobase*.

D'autre part, on peut définir le temps utile, c'est-à-dire le temps au-dessous duquel il faut augmenter l'intensité pour obtenir une réponse à l'excitation. Ce temps est toutefois difficile à déterminer exactement, aussi LAPICQUE a-t-il proposé de déterminer une autre valeur du temps, qui est le temps nécessaire pour obtenir une réponse musculaire avec un courant d'intensité double de la rhéobase. Ce temps est appelé *Chronaxie*.

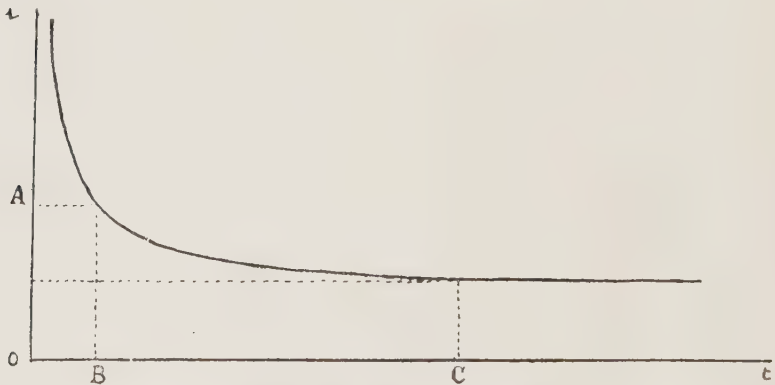


Fig. 3. — Variation de l'intensité atteignant le seuil de l'excitation en fonction de la durée.

La figure 3 est un exemple de courbe expérimentale. La rhéobase est représentée par la longueur OA, la chronaxie par la longueur OB et le temps utile par la longueur OC.

Les deux paramètres ainsi définis, rhéobase et chronaxie, n'ont pas la même valeur en ce qui concerne l'excitabilité du tissu étudié. Tandis que la rhéobase varie avec la densité du courant aux électrodes, la chronaxie est susceptible de donner, pour chaque tissu, une expression de l'excitabilité indépendamment des conditions expérimentales, c'est-à-dire des conditions d'application du courant.

La détermination de la chronaxie se réduit à la mesure de durées qui sont fort courtes ; on peut, dans ce but, faire usage de rhéotomes balistiques réglables, ou mieux, substituer à la création d'une onde galvanique rectangulaire une décharge de condensateur dont la capacité règle la durée de cette décharge.

Si un condensateur de capacité C se décharge dans un circuit de résistance R , on sait que la durée de la décharge est proportionnelle au produit RC appelé « constante de temps ». Plus la capacité utilisée est grande, plus longue sera donc la durée de décharge. Par conséquent, si on excite un nerf en utilisant la décharge d'une grande capacité, et que l'on cherche le plus petit voltage de charge nécessaire à l'obtention d'une réponse à l'excitation, on trouve un voltage identique à celui qui correspond à l'intensité rhéobasique d'une excitation galvanique. Si on diminue la capacité du condensateur, il faut alors pour obtenir une réponse, augmenter le voltage de charge et la relation entre les voltages et les capacités est de même sens que celle qui existe entre l'intensité et la durée dans une onde galvanique rectangulaire. On peut notamment se proposer de déterminer quelle est la capacité C qui donne le seuil de l'excitation quand on emploie un voltage de charge égal à 2 fois le voltage rhéobasique.

L. et M. LAPICQUE ont montré que la chronaxie pouvait être déduite de la valeur de C , à condition de connaître la résistance R du circuit de décharge. La valeur de la chronaxie est alors exprimée en secondes par la formule :

$$\tau = RC \times 0,37$$

R étant exprimé en ohms,

C en farads.

Ces deux facteurs peuvent être mesurés avec précision. Il faut évidemment que la résistance R se maintienne constante pendant la durée de l'expérience ; nous verrons plus loin comment cette condition est réalisée dans la pratique.

La chronaxie est donc une constante physiologique pour un tissu excitable donné et elle est liée à ses propriétés physico-chimiques (état colloïdal, degré d'imbibition, perméabilité). Elle est pour chaque nerf inversement proportionnelle à la vitesse de conduction de l'influx et proportionnelle à la durée de l'onde de négativité.

§ 2. — INSTRUMENTATION ET TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

L'appareillage nécessaire à la détermination des paramètres de l'excitabilité d'un nerf moteur à l'aide des décharges de condensateur comprend :

1° Une source de potentiel ; par exemple, dix accumulateurs de deux volts.

2° Un réducteur de potentiel permettant de fractionner ce voltage en dixièmes et en centièmes.

3° Une série de capacités étalonnées contenant une première capacité de 5 ou 10 microfarads, puis 1, 2, 2, et 5 dixièmes de microfarads ; 1, 2, 2, et 5 centièmes de microfarads ; enfin 1, 2, 2, et 5 millièmes de microfarads. On peut ainsi régler à volonté la capacité totale.

4° Une clé de charge et de décharge.

5° Une boîte de résistances, disposée de façon à shunter la préparation.

6° Un excitateur, décrit plus loin.

7° Un interrupteur à mercure relié aux deux bornes extrêmes de la clé à double contact, faisant la charge et la décharge. Cet interrupteur permet de faire passer dans la préparation un

courant d'intensité constante et de longue durée. Il peut donc servir à la mesure du voltage rhéobasique.

Si la résistance du tronc nerveux excité reste constante au cours de l'expérience, la considération de ce voltage rhéobasique suffit à nous renseigner sur les variations de la rhéobase. Mais certains toxiques produisant une variation de cette résistance, il est nécessaire de déterminer la valeur absolue de l'intensité. Il est bon alors, d'adjoindre à l'appareil un galvanomètre placé en série avec la préparation. Ce galvanomètre peut être mis en court-circuit en dehors des moments où l'on en fait usage.

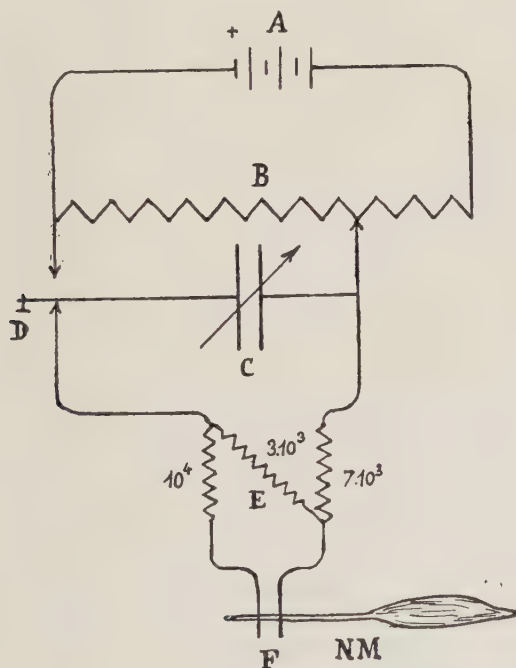


Fig. 4. — Schéma de montage pour l'excitation par des décharges de condensateurs.

- A : source de potentiel.
- B : réducteur du potentiel.
- C : boîte de capacités étalonnées.
- D : clé de charge et de décharge.
- E : boîte de résistances formant shunt.
- F : excitateur.
- NM : préparation nerf-muscle.

L'ensemble des appareils est représenté par la figure 4. En appuyant sur la clé de charge, une capacité variable est chargée sous un potentiel déterminé; en laissant revenir la clé dans sa position primitive la capacité se décharge dans le circuit d'excitation qui comprend 10.000 ω de résistance, dont 3.000 ω shuntent la préparation, une résistance supplémentaire de 10.000 ω étant placée en série avec elle. De cette façon, la résistance totale du circuit de décharge reste constante même si la résistance de la préparation varie au cours de l'expérience.

On procède aux mesures de la façon suivante :

1^o *Détermination de la rhéobase.* — La préparation nerf-muscle étant disposée de façon que le nerf soit en contact avec les électrodes, on détermine le voltage rhéobasique en cherchant le plus faible voltage nécessaire pour produire une réponse, lors de la décharge d'une grande capacité (10 microfarads). Avec les tissus sur lesquels on opère dans la plupart des expériences de pharmacologie, il suffit d'un temps très court pour que le temps utile soit dépassé. Pour le sciatique de grenouille, par exemple, ce temps étant de 3/1000 de seconde, il suffira de manœuvrer l'interrupteur à mercure à la main en évitant même de prolonger le courant, ce qui endommagerait la préparation.

2^o *Détermination de la Chronaxie.* — Le voltage rhéobasique trouvé est doublé et à l'aide de ce voltage de charge, on détermine la capacité donnant le seuil de l'excitation. Cette capacité C. donne la chronaxie en valeur absolue d'après la relation :

$$\tau = 10^4 \times C \times 0,37$$

Etant donné que dans ces expériences il importe seulement de suivre les variations de la chronaxie, il suffit de suivre les variations de la capacité correspondante.

La chronaxie étant déterminée, on vérifie que la rhéobase a toujours la même valeur. Dans le cas contraire, on recommence toutes les déterminations.

§ 3. — TRAVAUX DE H. CARDOT ET J. RÉGNIER. — ACTION DU CHLORHYDRATE DE COCAINE SUR LA CHRONAXIE DES FIBRES MOTRICES DU SCIATIQUE DE GRENOUILLE.

Il résulte des travaux de L. et M. LAPICQUE et R. LEGENDRE (60) et de R. DERIAUD et H. LAUGIER (26) que le chlorhydrate de cocaïne produit un abaissement de la chronaxie du nerf sciatique de grenouille et une élévation de la rhéobase. La chronaxie s'abaisse jusqu'à un certain niveau auquel elle se stabilise. Les phénomènes sont parfaitement réversibles à la condition de ne pas employer de solutions anesthésiques trop concentrées. Par lavage du tronc nerveux avec du liquide de Ringer la chronaxie revient à sa valeur initiale et la rhéobase s'abaisse à nouveau.

H. CARDOT et J. RÉGNIER (19) ont utilisé pour leurs expériences le sciatique et le gastrocnémien de *Rana esculenta*. Après destruction des centres nerveux, on pratique une incision circulaire de la peau vers le milieu du corps de l'animal et on dépouille le train postérieur. Le sciatique est alors disséqué avec soin entre les racines lombaires et le genou, en évitant tout tiraillement et le membre inférieur est sectionné au-dessus de l'articulation du genou, puis on coupe le tendon d'Achille et les os de la jambe au-dessous du genou de façon à ne conserver que le gastrocnémien attenant au sciatique.

La préparation est alors placée sur un appareil servant à la fois d'excitateur et de cuve à solution anesthésique. Cet appareil peut être la chambre indiquée par LAUGIER (61) ou l'appareil de fortune décrit par CARNOT et RÉGNIER.

On détermine la rhéobase et la chronaxie de la préparation. On répète ces mesures de dix en dix minutes jusqu'à ce que l'excitabilité soit stabilisée, c'est-à-dire que deux valeurs consécutives de la chronaxie soient trouvées identiques ou très voisines. On obtient en général, cette stabilisation au bout de trente minutes ou d'une heure. Dans certains cas, ce phénomène ne

se produit pas, ceci résulte presque toujours de lésions faites au nerf au moment de la dissection.

Entre chaque expérience, on remplit la chambre à électrode de liquide de Ringer, de façon à immerger complètement le nerf ; on procède alors à la vidange immédiatement avant l'excitation suivante. Lorsque l'excitabilité est stabilisée, on remplace le liquide de Ringer par une solution d'anesthésique faite également dans ce liquide.

On procède alors aux mêmes déterminations que précédemment, c'est-à-dire qu'on vide la chambre avant les excitations, et on la remplit immédiatement après. Au début de l'expérience, il est bon de faire les déterminations à intervalles assez rapprochés, par exemple toutes les cinq minutes pour les trois premières, puis toutes les dix minutes pour les suivantes, ceci pour éviter la fatigue de la préparation.

Le liquide de Ringer utilisé pour le sciatique de grenouille correspond à la formule :

(NaCl	6,5	
KCl	0,14	
CaCl ²	0,12	°/°°
CO ³ NaH	0,26	
PONaH ²	0,12	

TABLEAU 1

Heures	Chronaxies	Rhéobases
16 h. 15	0,20	0.40
16 h. 25	0.17	0.45
16 h. 35	0.17	0.45
16 h. 40	Action du Chlorhydrate de Cocaïne à 0.12 %	
16 h. 50	0,15	0.9
17 h. 00	0.13	1.2
17 h. 18	0.12	1.5
17 h. 20	0.12	1.7
17 h. 30	0.11	1.9
17 h. 50	0.11	2.3
18 h. 10	0.12	2.7
18 h. 30	0.13	3.7
18 h. 45	0.15	3.7

Cette solution est amenée à pH : 6,8 ; il importe, en effet, comme nous le verrons plus tard, d'opérer à pH constant, ce facteur ayant une influence sur l'action de l'anesthésique local.

Nous donnons ci-devant, le résultat d'une des expériences de CARDOT et RÉGNIER.

Rana esculenta mâle. 23 gr. — Température : 17° — Chronaxie en millièmes de seconde. — Rhéobase en volts.

On voit d'après ces résultats la chronaxie s'abaisser jusqu'à une certaine valeur qui se maintient environ trente minutes et remonter à nouveau sous l'influence prolongée de l'anesthésique. Pendant ce temps, la rhéobase monte rapidement, puis se stabilise à un niveau élevé. Cette stabilisation de la rhéobase ne coïncide pas exactement avec celle de la chronaxie ; elle se produit avec un certain retard.

Ce phénomène de relèvement de la chronaxie est peut-être dû à une action toxique succédant à l'action anesthésique. On sait, en effet, que la chronaxie est en liaison avec les propriétés physico-chimiques du nerf, en particulier, avec la perméabilité cellulaire qui règle la polarisation. On sait, d'autre part, que l'action des anesthésiques sur la perméabilité change de sens suivant la concentration ; l'action narcotique se traduisant, en général, par une diminution réversible de perméabilité et l'action toxique, par une augmentation de cette perméabilité. Nous reviendrons en détail sur ces notions importantes.

En tous les cas, le premier stade seul, baisse de la chronaxie, est considéré par CARDOT et RÉGNIER comme caractéristique de l'action anesthésique locale et les auteurs envisagent comme expression de cette action, non pas les variations absolues des deux paramètres, mais leurs variations relatives.

Dans ces conditions, les valeurs ainsi obtenues croissent régulièrement en fonction du temps pour une solution de concentration donnée.

Pour des solutions de chlorhydrate de cocaïne de concentration supérieure à 0,40 %, les expériences ne peuvent pas

être poursuivies, en général, pendant plus d'une heure, l'inexcitabilité survenant rapidement.

On peut exprimer en fonction de la concentration des solutions anesthésiques employées, la baisse relative maximum de la chronaxie, la baisse maximum de la rhéobase et également, pour des solutions de concentration supérieure à 0,40 %, les temps au bout desquels survient l'inexcitabilité.

Les trois courbes exprimant ces relations sont parfaitement régulières. Les variations concernant la chronaxie sont représentées dans le tableau 2 et la courbe de la figure 5.

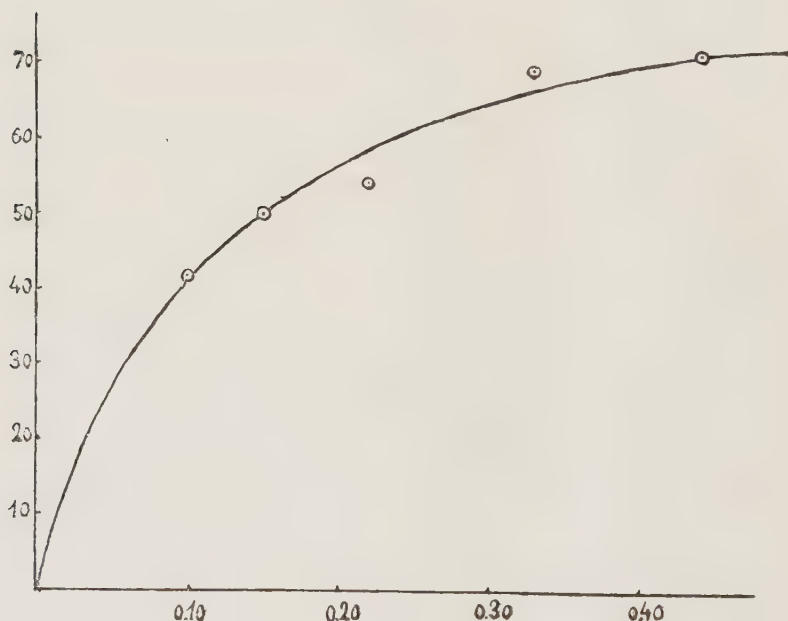


Fig. 5. — Diminution relative de la chronaxie des fibres motrices du sciatique de grenouille en fonction de la concentration des solutions de chlorhydrate de cocaïne.

En abscisses : concentration % des solutions de chlorhydrate de cocaïne.

En ordonnées : baisse finale de la chronaxie, rapportée à la valeur initiale.

TABLEAU 2

Concentration des Solutions de Chlorhydrate de Cocaïne %	Baisse relative de la chronaxie
0,10	42
0,15	50
0,22	54
0,33	69
0,44	71

H. CARDOT et J. RÉGNIER ont utilisé la courbe de variation des chronaxies en fonction de la concentration des solutions pour le titrage de solutions de chlorhydrate de cocaïne de concentration inconnue aussi bien que pour la comparaison de l'action anesthésique de diverses substances à l'action du chlorhydrate de cocaïne prise comme unité.

Il importe au cours de ces essais, ainsi que l'ont fait remarquer les auteurs, d'opérer sur des grenouilles en bon état et de poids sensiblement constant ; les grenouilles les plus lourdes ayant la chronaxie la plus élevée. D'autre part, la température ayant une influence sur l'anesthésie — nous aurons à revenir en détail sur cette action — il est nécessaire d'opérer à température sensiblement constante et comprise en 15° et 22°.

Nous avons pu, en ce qui nous concerne (118), utiliser cette méthode dans l'étude du pouvoir anesthésique des Chlorhydrates de Benzhydrylamines mono-et di-alcoxylées, et les résultats que nous avons obtenus ont été entièrement comparables à ceux que nous a donnés la méthode de titrage de J. RÉGNIER (90) pour la mesure de l'anesthésie de la corne du lapin.

Nous aurons à revenir à la fin de ce chapitre sur l'importance de la courbe exprimant les variations de chronaxie en fonction des solutions de chlorhydrate de cocaïne et nous aurons à la comparer aux courbes obtenues dans les expériences sur d'autres fibres nerveuses.

§ 4. — TRAVAUX DE CARDOT ET RÉGNIER. — ACTION DU CHLORHYDRATE DE COCAINE SUR LA CHRONAXIE DES FIBRES SENSITIVES DU SCIATIQUE DE GRENOUILLE.

Il est plus rationnel d'essayer l'action des anesthésiques locaux sur les fibres sensibles plutôt que sur les fibres motrices puisque l'anesthésie est avant tout une abolition de la sensibilité et non de la motricité. Cependant, ces essais ne peuvent être basés sur un simple mouvement musculaire provoqué par l'excitation du nerf correspondant, mais par un mouvement réflexe. Cette complication explique que l'action anesthésique sur les fibres sensibles ait été relativement peu étudiée.

L'intérêt de telles recherches provient encore du fait remarqué par KOCHS (52) et DIXON (27) que la conductibilité sensitive des nerfs mixtes est abolie par le chlorhydrate de cocaïne bien avant leur conductibilité motrice.

H. CARDOT et J. RÉGNIER (20) ont étudié l'action anesthésique sur les voies centripètes d'un réflexe croisé : mouvement de retrait d'une patte de grenouille provoqué par l'excitation des fibres sensibles du sciatique de la patte opposée. Comme dans tous les réflexes médullaires, une seule excitation est incapable de produire une réponse et il est nécessaire de mettre en jeu des excitations successives. Le nerf en question appartient à la catégorie des *nerfs itératifs* tels que LAPICQUE (56) les a définis.

Cet auteur utilise pour l'excitation de tels nerfs des décharges rythmées de condensateur, la fréquence de ces décharges pouvant être réglée à l'aide d'un dispositif spécial. Les variables à envisager sont donc :

- 1° La capacité du condensateur.
- 2° Le voltage du courant de charge.
- 3° Le rythme des excitations.
- 4° Le nombre des excitations.

Si l'on détermine d'abord le nombre d'excitations nécessaires pour obtenir le réflexe avec un rythme et une capacité conve-

nable et qu'on cherche la relation existant entre les voltages du courant de charge et la capacité liminaire, on trouve une relation de même ordre que celle qui a été décrite pour le nerf moteur. La courbe exprimant cette relation a la même forme hyperbolique. Dans les deux cas, la *loi des voltages en fonction des capacités* est applicable. On peut donc caractériser l'excitabilité d'un nerf sensitif dans un réflexe croisé par sa chronaxie puisque les capacités règlent les temps de passage du courant.

Si nous cherchons maintenant la relation entre les voltages et le rythme des excitations en utilisant une capacité fixe, nous voyons que la courbe représentant les voltages en fonction des fréquences est hyperbolique et admet comme asymptotes une parallèle à l'axe des voltages et une parallèle à l'axe des fréquences. Nous avons donc ainsi une *loi des voltages en fonction des fréquences*.

Toutefois ces deux lois en fonction des fréquences et en fonction des capacités caractérisent des éléments anatomiques différent du réflexe. Ainsi que l'a montré LAPICQUE, la *loi des voltages en fonction du rythme caractérise l'excitabilité des centres médullaires*.

Au contraire, la *loi des voltages en fonction de la capacité, autrement dit la chronaxie mesurée, ne caractérise que l'excitabilité de la fibre sensitive*.

Il est donc possible d'étudier soit l'excitabilité de la fibre sensitive, soit l'excitabilité des centres. Dans le cas présent où l'on veut étudier l'excitabilité des fibres sensitives, on prend un nombre d'excitations suffisamment grand et, avec un rythme défini, il suffit d'étudier les variations du voltage liminaires en fonction des capacités.

Technique expérimentale. — Les appareils nécessaires à ces expériences comprennent entre autres ceux qui ont été employés pour l'étude du nerf moteur :

1^o Une source de potentiel formée de dix accumulateurs de 2 volts.

2° Un réducteur de potentiel permettant de fractionner ce voltage en dixièmes et en centièmes.

3° Une série de condensateurs de capacités variables.

4° Une boîte de résistances shuntant la préparation.

5° Un appareil produisant des excitations rythmées qui remplace ici la clé de charge et de décharge des essais précédents. Cet appareil indiqué par LAPICQUE est un cylindre portant des cames placées à des intervalles constants sur chaque circonférence du cylindre, mais ces distances diffèrent d'une circonférence à l'autre. Quand le cylindre tourne, ces cames viennent successivement soulever un levier fonctionnant alors comme clé de charge et de décharge. Le cylindre est animé d'un mouvement uniforme par un moteur à vitesse constante, et le rythme des excitations est déterminé par l'intervalle des cames et la vitesse de rotation. Le rythme utilisé dans les expériences qui vont suivre est de douze excitations par seconde.

6° Un excitateur formé de deux fils d'argent chlorurés. Les racines lombaires du sciatique n'étant plus sectionnées comme dans le cas du nerf moteur, il est difficile de faire usage de la chambre à excitation décrite à ce propos ; aussi est-il préférable d'entourer le nerf d'un tampon de coton hydrophile imprégné de la solution à étudier.

On procède aux mesures de la façon suivante :

1° On met en mouvement le cylindre à cames et, quand la vitesse s'est uniformisée, on détermine le voltage rhéobasique. Pour cela, on cherche le voltage liminaire donnant une réponse par décharge des condensateurs de grande capacité (dix microfarads). On prend comme test le début du mouvement réflexe, c'est-à-dire les premiers mouvements des doigts, ceci pour ne pas fatiguer la préparation et éviter l'emploi d'excitations trop intenses. Les excitations sont faites au rythme de douze par seconde et il suffit de prolonger l'expérience pendant deux secondes pour dépasser notablement le temps utile.

2° La chronaxie est déterminée en cherchant la capacité liminaire donnant une réponse avec un voltage double du voltage

rhéobasique, le rythme étant le même, c'est-à-dire le cylindre à cames tournant toujours avec la même vitesse. La valeur de la chronaxie est alors donnée en fonction de cette capacité par la formule habituelle :

$$\tau = 10^4 \times C \times 0,37$$

Si, comme dans les expériences précédentes, on n'envisage que les variations de la chronaxie, il suffit de tenir compte des variations de la capacité C.

Après détermination de la chronaxie, on vérifie que la rhéobase n'a pas changé.

Les expériences ont été faites sur *Rana esculenta*. Après destruction des hémisphères cérébraux à l'aide d'une grosse aiguille, on isole le sciatique droit en sectionnant l'os et les muscles de la cuisse, et on lie l'artère crurale dans la région iliaque, l'extrémité de la patte restant intacte à partir du genou.

L'animal est fixé sur le dos par un fil solide passant sous les extrémités du maxillaire inférieur, la tête étant étendue. La partie libre du sciatique est placée sur les deux électrodes, la patte gauche étant laissée dans une position demi-fléchie. Après repos d'un quart d'heure, on peut commencer les essais.

La rhéobase et la chronaxie sont déterminées de dix en dix minutes jusqu'à ce qu'on observe une stabilisation de leur valeur, ce qui demande, en général, une demi-heure ou une heure. Dans l'intervalle des essais, le nerf est enveloppé d'un tampon de coton imbibé de liquide de Ringer de pH 6,8. On fait ensuite agir la solution de chlorhydrate de cocaïne de la même façon, la solution étant faite avec le même liquide de Ringer.

On procède à ces déterminations d'abord de cinq en cinq minutes, puis toutes les dix minutes, pour éviter la fatigue des muscles. Pour des solutions concentrées, le phénomène évoluant plus rapidement, et l'inexcitabilité survenant plus vite, il est nécessaire de faire des mesures à des intervalles plus rapprochés.

De même que dans le cas du nerf moteur de grenouille, il est bon d'opérer toujours dans les mêmes conditions en ce qui

concerne la température à laquelle on fait les essais et le poids des animaux employés. Ici encore, la chronaxie décroît quand la température s'élève et elle augmente avec le poids de l'animal.

Comme l'ont signalé L. et M. LAPICQUE, les valeurs des chronaxies sensitives et des chronaxies motrices, sont, en moyenne très rapprochées. Cette analogie est surtout manifeste pour les déterminations faites à basse température (4 à 10 degrés) et pour les animaux de poids relativement élevés (30 gr.).

Le phénomène observé dans l'action de chlorhydrate de cocaïne sur l'excitabilité du nerf sensitif est de même sens que celui qui a été constaté sur le nerf moteur, c'est-à-dire que l'on observe une augmentation du voltage rhéobasique jusqu'à une certaine valeur alors que la chronaxie s'abaisse jusqu'à un niveau déterminé où elle se maintient quelque temps avant de revenir à sa valeur initiale ; cette valeur peut même quelquefois être dépassée.

Si l'on élimine l'anesthésique par lavage, les deux paramètres de l'excitabilité reviennent à leurs valeurs primitives, à condition que la solution employée n'ait pas été de concentration trop forte.

Il semble que la baisse de la chronaxie sensitive se produise plus vite que celle de la chronaxie motrice. Le plateau rhéobasique peut également s'observer plus rapidement, mais la hauteur de ce plateau, pour des doses égales de chlorhydrate de cocaïne, est très irrégulière.

H. CARDOT et J. RÉGNIER ont obtenu dans une de leurs expériences les résultats du tableau 3.

Rana esculenta femelle : 17 gr. — Température : 18°. —
Rythme des excitations : 12 par seconde.

TABEAU 3

Heures	Chronaxie	Voltage rhéobasique
16 h. 05	0.16	0.75
16 h. 15	0.15	0.70
16 h. 35	0.15	0.65
16 h. 36	Action du Chlorhydrate de Cocaïne à 0.015 %	
16 h. 37	0.11	0.90
16 h. 40	0.11	1.10
16 h. 50	0.11	2.25
16 h. 55	0.09	5.40
17 h. 10	0.09	7.20
17 h. 20	0.08	7.20
17 h. 30	0.08	7.20
17 h. 40	0.10	7.20
17 h. 50	0.14	7.20
18 h. 00	0.12	8.00
18 h. 10	0.14	6.50
18 h. 30	0.14	6.75
18 h. 50	0.17	6.75

Si l'on étudie pour différentes solutions anesthésiques la relation entre la baisse maximum de chronaxie et la concentration des solutions employées, on trouve une courbe de forme analogue à celle trouvée par les mêmes auteurs sur les fibres motrices.

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 4, et la courbe exprimant la baisse maximum de chronaxie en fonction de la concentration des solutions anesthésiantes est représentée par la figure 6.

TABEAU 4

Concentration des Solutions de Chlorhydrate de Cocaïne %	Baisse maximum de Chronaxie % (moyennes)	Durée de l'excitabilité
0.50	»	< 1 minute
0.15	»	< 1 minute
0.10	»	2 minutes
0.05	63	»
0.03	62	»
0.015	55	»
0.010	53	»
0.075	43	»
0.005	27	»

Il est intéressant de comparer les résultats trouvés par H. CARDOT et J. RÉGNIER dans l'action du Chlorhydrate de cocaïne sur les fibres motrices et les fibres sensibles du même nerf.

Il ressort du rapprochement des tableaux 2 et 4 et des courbes correspondantes (Fig. 5 et 6) que l'anesthésique agit beaucoup plus fortement sur les fibres sensibles que sur les fibres motrices. C'est ainsi qu'une baisse relative de chronaxie semblable (42-43 %) est obtenue sur les fibres motrices avec une solution à 0,10 %, alors que le même résultat est obtenu sur les fibres sensibles avec une solution à 0,0075 %.

Cette susceptibilité différente pour l'anesthésique des fibres motrices et sensibles a déjà été remarquée par un certain nombre d'auteurs. KOCHS (52) a vu ainsi que l'application de cocaïne en nature sur le nerf sciatique de grenouille, de chien,

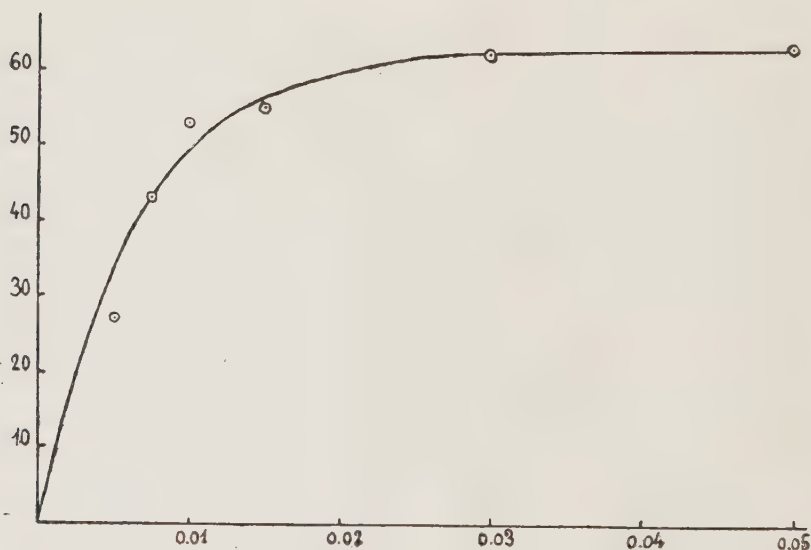


Fig. 6. — Diminution relative de la chronaxie des fibres sensibles du sciatique de grenouille en fonction de la concentration des solutions de chlorhydrate de cocaïne.

En abscisses : concentration % des solutions de chlorhydrate de cocaïne.

En ordonnées : baisse finale de la chronaxie, rapportée à la valeur initiale.

ou de lapin, fait disparaître la conductibilité sensitive avant la conductibilité motrice.

Des résultats analogues ont été obtenus par PERELÈS et SACHS (83), SANTESSON (100), DIXON (27), BOEHMINGHAUS et KOCHMANN (12).

Parmi les hypothèses qui ont été admises pour expliquer ces différences d'action, nous ne retiendrons que celle de WINTERSTEIN (121), d'après laquelle les deux sortes de fibres auraient la même susceptibilité, mais les organes correspondant à ces fibres auraient une excitation différente. La réponse réflexe demanderait pour être déclanchée une excitation plus forte que la réponse directe. Par suite, l'excitabilité réflexe paraîtrait pour une même intensité de l'excitant, plus vite abolie que l'excitabilité directe.

Plus récemment, ERLANGER et GASSER (28) ont pu montrer à l'aide des tracés obtenus avec leur dispositif oscillographique (oscillographe cathodique), que le blocage d'un nerf par la cocaïne atteint de préférence les fibres de petit diamètre, alors qu'au contraire, le blocage par compression s'exerce d'abord sur les grosses fibres. L'action différente de l'anesthésique sur les fibres sensibles et motrices pourrait donc être un cas particulier du premier phénomène.

Ces auteurs supposent alors que l'affinité (accessibility) est plus grande pour les fibres de petit diamètre puisque la surface par unité de volume croît quand le diamètre décroît.

Nous verrons plus tard quelle autre explication nous serons en mesure de donner de ce phénomène. Disons simplement ici que le phénomène n'est pas toujours de même sens pour les anesthésiques locaux autres que la cocaïne. C'est ainsi que d'après J. RÉGNIER (92) le formiate de pseudo-cocaïne droite et le chlorhydrate de stovaine gauche sont aussi actifs sur les fibres motrices que sur les fibres sensibles.

§ 5. — TRAVAUX DE J. RÉGNIER ET G. VALETTE. — ACTION DU CHLORHYDRATE DE COCAÏNE SUR LA CHRONAXIE DU NERF LINGUAL DE CHIEN.

Nous avons vu que les résultats obtenus sur les fibres sensibles permettent, aussi bien que dans le cas du nerf moteur, d'utiliser les variations de chronaxie pour évaluer la teneur d'une solution en chlorhydrate de cocaïne et la force anesthésique d'un corps par rapport à celle de la cocaïne choisie comme unité.

L'étude de la courbe de concentration obtenue sera reprise à la fin de ce chapitre quand nous aurons pu la comparer avec les courbes obtenues dans les mêmes conditions sur le nerf moteur de grenouille et sur le nerf lingual de chien.

Nous avons vu les complications expérimentales auxquelles donne lieu l'essai d'un anesthésique sur le trajet d'un réflexe médullaire. C'est pourquoi J. RÉGNIER et nous-même (93), avons mis au point une méthode concernant l'action du chlorhydrate de cocaïne sur un nerf sensitif non itératif. Cette méthode qui s'adresse au lingual de chien donne des résultats plus comparables à ceux obtenus sur l'homme que les actions sur les animaux à sang froid. De plus, elle évite l'emploi d'appareils délicats tels que cylindre à cames et moteur à vitesse constante exigés par l'utilisation de nerfs itératifs. Cette méthode s'appuie sur le réflexe linguo-maxillaire de H. CARDOT et H. LAUGIER (16).

Ce réflexe, mis en évidence d'abord chez le chien, puis sur d'autres animaux, est caractérisé de la façon suivante : si l'on pince vivement le bord de la langue surtout dans la région de la pointe, on observe un mouvement assez brusque d'abaissement de la mâchoire inférieure. Ce mouvement peut être déclenché également par une excitation électrique unique. Ce réflexe, de même que le réflexe labio-mentonnier de DASTRE, et le réflexe oculo-palpébral, se différencie donc des réflexes médullaires qui, ayant un fonctionnement itératif, exigent pour être mis en jeu, des excitations électriques répétées.

Il est indispensable d'opérer sur un animal anesthésié. Les auteurs ont étudié l'action des différents anesthésiques généraux sur le réflexe et en particulier sur son seuil. Sous l'influence du chloroforme, le réflexe diminue, puis s'annule (17). Sous l'influence du chloral-morphine, le seuil du réflexe s'élève, puis revient à sa valeur initiale à mesure que cesse l'anesthésie. Sous l'influence de l'alcool-chloroforme en solution dans le sérum physiologique, le seuil s'élève également pour s'abaisser ensuite. Enfin, sous l'influence du chloralose, le seuil varie dans des limites plus étroites. Les auteurs ont observé un abaissement assez net suivi d'une élévation plus ample. En utilisant du chloralose pur exempt de para-chloralose, J. CHEVALIER et A. CHERBULIEZ (21) ont obtenu une élévation du seuil sans abaissement préalable, puis la valeur de la chronaxie se stabilise assez rapidement. L'emploi de cet anesthésique est donc indiqué pour l'application du réflexe linguo-maxillaire à des mesures pharmacologiques.

Les voies de cet arc réflexe déterminées par H. CARDOT et H. LAUGIER (18) sont constituées de la façon suivante : voie sensitive formée par le nerf lingual (branche du maxillaire inférieure, issu du trijumeau) ; voie motrice comprenant d'une part, le filet mylo-hyoïdien pour la partie antérieure du digastrique, d'autre part, le filet moteur du facial pour la partie postérieure du même muscle. Les mouvements d'abaissement de la mâchoire inférieure ne sont produits en effet, que par ce muscle digastrique.

Au lieu de porter les excitations sur les terminaisons du lingual, on peut, d'après ce qui précède, agir sur un point quelconque du trajet de ce nerf et les essais sur ce nerf isolé nous ont permis de localiser d'une façon certaine l'action de l'anesthésique local.

H. CARDOT et H. LAUGIER ont déterminé la chronaxie de chacun des éléments constituant l'arc réflexe en question. Les résultats obtenus sont les suivants :

1^o *Terminaisons sensibles* : chronaxie moyenne 0,53. Cette expérience est réalisée en employant deux électrodes d'argent

piquées dans la pointe de la langue. On ne sait donc pas si la chronaxie trouvée correspond aux terminaisons nerveuses ou à des filets nerveux encore importants.

2° *Tronc nerveux sensitifs* (lingual) : chronaxie moyenne $0\sigma 10$.

3° *Tronc nerveux moteur* : (facial à la sortie du crâne) : chronaxie moyenne $0\sigma 15$.

4° *Muscle digastrique* : chronaxie moyenne $0\sigma 12$.

Les auteurs concluent de ces essais que les déterminations sur le nerf sensitif (sauf les terminaisons) le nerf moteur et le muscle sont, à peu de chose près, *isochrones*.

En possession de ces données, nous avons pu suivre par la valeur de la chronaxie l'influence des anesthésiques locaux sur le nerf lingual, de la même façon que dans les essais de CARDOT et RÉGNIER sur les fibres motrices et sensitives de la grenouille.

Des chiens de poids moyen, sont anesthésiés selon la technique habituelle par injection intra-veineuse de chloralose pur exempt de parachloralose (0 g. 10 par kg.). L'animal est ensuite placé sur le dos, fixé sur une gouttière de Claude Bernard, la tête dépassant entièrement, et la mâchoire supérieure étant attachée à la tige mobile de la gouttière. Un des nerfs linguaux est préparé avec soin, on l'isole sur deux électrodes d'argent chloruré et on procède à la détermination de la rhéobase et de la chronaxie. Ces mesures sont répétées de 10 en 10 minutes jusqu'au moment où deux mesures consécutives de la chronaxie donnent des valeurs sensiblement égales, cette stabilisation est obtenue, en général, au bout d'une demi-heure. On prend comme seuil le plus petit mouvement nettement perceptible du maxillaire inférieur, on amplifie au besoin ces mouvements en fixant à la mâchoire un style assez long. Il faut cependant prendre quelques précautions :

1° Il importe de placer la cathode, où naît l'excitation, du côté des centres réflexes. Il faudra donc disséquer une partie suffisante du nerf pour être certain de sa direction.

2° Au moment des essais, il importe de bien sécher le nerf. Dans l'intervalle de deux essais consécutifs on le recouvre d'un tampon de coton imbibé, soit de liquide de Ringer, soit de solution anesthésique.

3° Il faut veiller à l'isolement parfait des électrodes, pour cela, il est bon de séparer ces dernières des tissus sous-jacents par une mince gouttière de caoutchouc. On pourrait également se servir de l'excitateur préconisé par LAPICQUE.

4° Il faudra effectuer les essais au même instant par rapport aux mouvements respiratoires de l'animal. En effet, H. CARDOT, A. CHERBULIEZ et H. LAUGIER (15) ont montré que l'excitabilité de l'arc réflexe varie d'une façon périodique en fonction de l'activité des centres respiratoires. L'intensité liminaire du courant porté sur la pointe de la langue est plus forte pendant la période de pause expiratoire que pendant la période active d'inspiration ou d'expiration. Il est préférable d'effectuer les essais pendant la période de pause expiratoire.

5° Pour éviter les mouvements d'inspiration gênants ayant une répercussion sur la mâchoire inférieure, on peut opérer sur des chiens trachéotomisés.

6° Il est possible d'utiliser successivement les deux nerfs linguaux d'un même chien. Il est bon d'injecter alors une nouvelle dose de chloralose (0 g. 05 par kg. sont suffisants).

De même que dans les essais sur le nerf moteur et le nerf sensitif de grenouille, nous avons constaté des variations systématiques de la rhéobase et de la chronaxie sous l'influence des solutions anesthésiques. La chronaxie s'abaisse jusqu'à une valeur minimum restant constante un certain temps, puis remonte lentement jusqu'à un niveau dépassant souvent la valeur primitive. En même temps, la rhéobase s'élève, d'abord rapidement, puis de plus en plus lentement jusqu'à une stabilisation à un niveau élevé. Cette stabilisation se produit généralement en même temps que le mouvement de retour de la chronaxie.

Ces phénomènes, si l'intoxication n'est pas trop poussée, sont parfaitement réversibles sous l'influence d'un lavage prolongé. Les résultats de deux expériences sont donnés ci-après :

TABLEAU 5

Expérience du 17 juillet 1928.

Chien 8 kg. Chloralose : 0 g. 80 à 16 h. 30. Trachéotomie. Nerf lingual droit :

Heures	Chronaxie	Voltage rhéobasique
16 h. 45	0 σ 12	2.6
16 h. 50	0.11	3
17 h. 10	0.12	2.8

A 17 h. 15, action du chlorhydrate de cocaïne à 0,50 %. Solution dans le liquide de Ringer de pH : 6,8 (1).

Heures	Chronaxie	Voltage rhéobasique
17 h. 20	0 σ 04	8
17 h. 25	0.04	9
Lavage au liquide de Ringer		
17 h. 30	0 σ 11	3.5
17 h. 50	0.18	2.4

TABLEAU 6

Expérience du 20 juillet 1928.

Chien 14 kil. Chloralose 1 g. 40 à 15 h. 50. Trachéotomie. Nerf lingual droit.

1) Liquide de Ringer pour animaux à sang chaud :

NaCl	9 g.
KCl	0.42
CaCl ²	0.24
CO ³ NaH	0.3
PO ⁴ NaH ³	0.014
Eau dist.	q. s. p. 1 litre

Heures	Chronaxie	Voltage rhéobasique
16 h. 15	0.15	1.9
16 h. 30	0.16	1.5
17 h. 00	0.15	1

A 17 h. 5, action du chlorhydrate de cocaïne à 0, 25 %.
Solution dans le liquide de Ringer de pH : 6,8.

Heures	Chronaxie	Voltage rhéobasique
17 h. 10	0.10	2
17 h. 15	0.06	4
17 h. 20	0.06	4.7
17 h. 25	0.08	6.5
17 h. 30	0.11	6.5

Ces résultats sont donc semblables à ceux observés par H. CARDOT et J. RÉGNIER sur le nerf sciatique de grenouille. De plus, la valeur de la chronaxie du nerf lingual est pour nous très voisine de celle qu'ont trouvée H. CARDOT et H. LAUGIER (0,10 en moyenne).

Ces résultats qualitatifs étant acquis, nous avons cherché, comme précédemment, à voir s'il existait une relation entre la baisse maximum de chronaxie sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne et la concentration des solutions de ce toxique.

Les résultats sont exprimés par le Tableau 7.

TABEAU 7

Concentration des solutions de Chlorhydrate de Cocaïne	Baisse relative maximum de la Chronaxie
0 g. 50	inexcitabilité au bout de 10 minutes
0 g. 30	62
0 g. 25	62 69 57 } 61
0 g. 125	60 48 56 } 55
0 g. 06	43 56 45 } 48
0 g. 03	30 35 31 } 32
0 g. 015	17

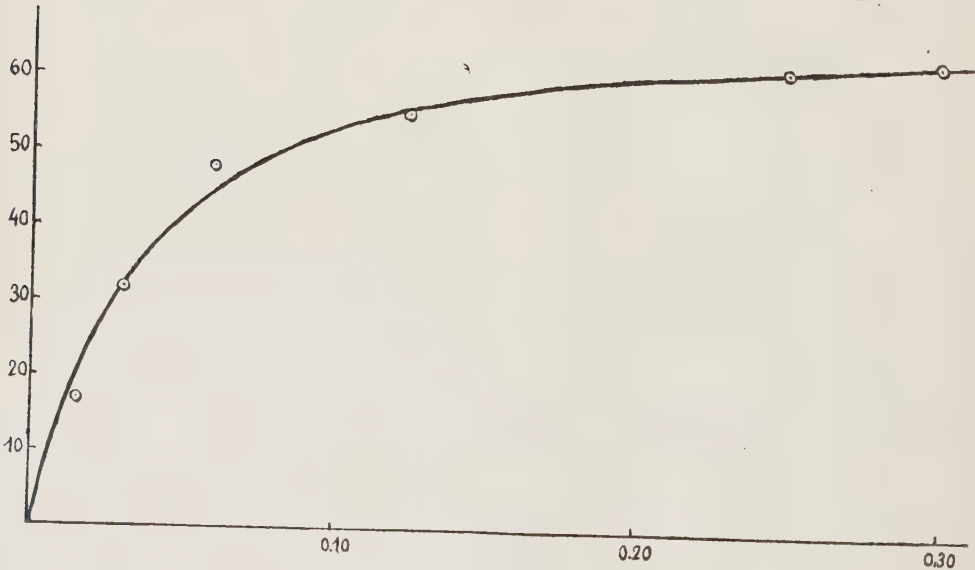


Fig. 7. — Diminution relative de la chronaxie des fibres sensibles du lingual de chien en fonction de la concentration des solutions de chlorhydrate de cocaïne.

En abscisses : concentration % des solutions de chlorhydrate de cocaïne.
En ordonnées : baisse finale de la chronaxie, rapportée à la valeur initiale.

En portant en abscisses les concentrations des solutions anesthésiques et en ordonnées les baisses relatives de chronaxie, nous obtenons une courbe (fig. 7) d'aspect général analogue à celles trouvées par H. CARDOT et J. RÉGNIER dans leurs essais précédents.

Il était intéressant de comparer les trois courbes obtenues dans l'action de la cocaïne sur les trois sortes de fibres nerveuses étudiées, afin de voir si le phénomène observé est de même sens dans tous les cas et si certaines sortes de fibres sont plus que d'autres, sensibles à l'action de l'anesthésique local.

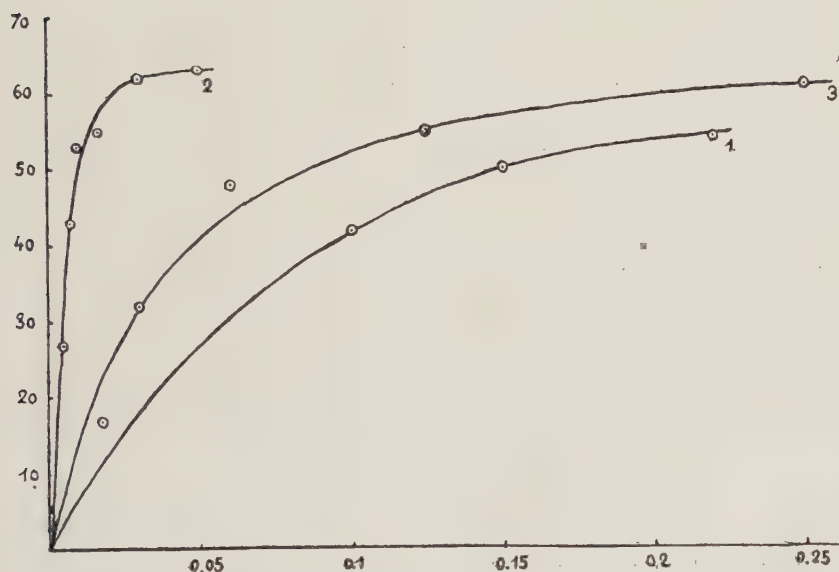


Fig. 8. — Diminution relative de la chronaxie en fonction de la concentration des solutions de chlorhydrate de cocaïne.

Courbe 1 : fibres motrices du sciatique de grenouille.
Courbe 2 : fibres sensibles du sciatique de grenouille.
Courbe 3 : fibres sensibles du lingual de chien.

La figure 8 donne l'ensemble des trois courbes obtenues. Nous voyons très nettement que l'allure parabolique de ces courbes implique que la grandeur de la réaction physiologique observée n'est pas directement proportionnelle à la concentra-

tion de la solution anesthésique. Il existe pour chaque sorte de fibre nerveuse étudiée une zone où une petite augmentation de concentration entraîne une grande variation de l'excitabilité.

Comme l'a montré J. RÉGNIER (92) ces courbes ne diffèrent que par leur étallement et on peut passer d'une d'entre elles à la suivante en multipliant les valeurs des abscisses par un nombre constant. C'est ainsi que dans la région favorable des ordonnées correspondant à des baisses relatives de chronaxie comprises entre 30 et 50 %, il suffit de multiplier par 7 les valeurs des abscisses de la première courbe pour passer à la seconde et de multiplier les valeurs de cette dernière par 2 pour avoir les abscisses des points correspondants de la troisième.

On doit donc conclure de ces faits que le phénomène observé dans les trois cas est de même nature, les différences d'action de l'anesthésique étant purement quantitatives.

Il est intéressant de remarquer que les courbes ainsi obtenues sont voisines de celles trouvées par un certain nombre d'auteurs dans l'action physiologique produite par différentes concentrations d'une substance déterminée. Tels sont les résultats de LAUNOY (62) concernant l'action de l'adrénaline sur la pression artérielle du lapin et ceux de STORM VAN LEEUWEN et LE HEUX (105) concernant l'action de la morphine sur l'excitabilité du réflexe du lapin, l'action de l'histamine sur l'utérus de cobaye et l'action de la pilocarpine sur l'intestin de chat. Toutefois, les résultats obtenus par les Hollandais n'ont pas toujours été réguliers. Quoi qu'il en soit, ces résultats montrent que la grandeur de la réaction physiologique peut n'être pas proportionnelle à la dose de toxique introduite et qu'à partir d'une certaine quantité, la réaction atteint une limite maximum.

§ 6. — RAPPROCHEMENT DES RÉSULTATS OBTENUS DES MODES POSSIBLES DE FIXATION DE L'ALCALOÏDE PAR LES NERFS.

Nous nous sommes donc proposé de chercher à quel processus de fixation de l'alcaloïde ces courbes de concentration peuvent

répondre. On peut admettre en effet que l'action physiologique dépend de la quantité d'alcaloïde fixée par un même poids de substance nerveuse et par suite considérer ces courbes comme représentant les poids d'alcaloïdes fixés en fonction de la concentration initiale de la solution.

Si nous envisageons le problème dans sa généralité, le milieu cellulaire nous apparaît comme un système colloïdal, c'est-à-dire formé d'une phase dispersante et d'une phase dispersée entre lesquelles une substance quelconque peut se répartir selon l'un des trois processus suivants :

1° La substance se combine chimiquement à l'un des constituants cellulaires. Dans ces conditions la loi des proportions définies est satisfaite, c'est-à-dire que la quantité fixée reste constante quelle que soit la quantité initiale et par suite quelle que soit la quantité restante. Le rapport de ces deux quantités n'est pas susceptible de variation continue.

Si x est la quantité fixée,

m la quantité de substrat

et a une constante,

on a :

$$\frac{x}{m} = a \quad (1)$$

2° La substance se dissout dans l'un des constituants de la cellule. Le partage s'effectue dans ce cas suivant la loi de Berthelot-Jungfleisch et le rapport des quantités fixée et restante est constant.

C représentant la quantité restante

on a :

$$\frac{x}{m} = aC \quad (2)$$

3° La substance est adsorbée par la phase dispersée et l'équilibre s'établit suivant la loi de Freundlich :

$$\frac{x}{m} = aC^{1/n} \quad (3)$$

n étant une constante qui ne peut varier qu'entre certaines limites. Ce n'est plus ici la masse de la phase dispersée qui intervient, mais sa surface.

Si n tend vers 1 l'équation (3) se ramène à l'équation (2) et le phénomène devient une dissolution.

Si, au contraire, n est très grand, $1/n$ tend vers zéro et $C^{\frac{1}{n}}$ tend vers 1. On est alors ramené à l'équation (1) caractéristique d'une combinaison chimique.

Si l'on représente graphiquement ces relations en portant en abscisses les valeurs de C . et en ordonnées celles de x/m on a les trois courbes de la figure 9.

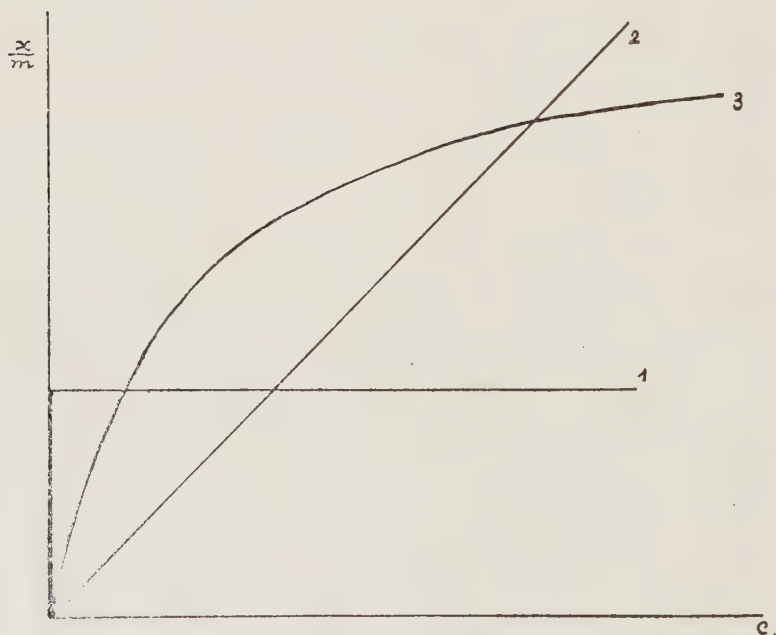


Fig. 9. — Combinaison chimique. Dissolution. Adsorption.

La courbe 3 est souvent appelée à tort courbe « exponentielle » d'adsorption, ainsi que le fait remarquer Bayliss (5). Cette dénomination répondrait à une équation de la forme :

$$y = a^x$$

où la variable est l'exposant, alors que l'équation d'adsorption est de la forme

$$y = x^n$$

Remarquons que dans certains cas, un processus de dissolution peut s'exprimer par une courbe analogue à la courbe (3) et faire croire par conséquent à une adsorption. En effet, la loi de Berthelot-Jungfleisch n'est satisfaite que dans le cas où l'état moléculaire du corps dissous est le même dans les deux solvants. W. NERNST (75) a précisé les lois de partage dans le cas où cette condition n'est pas réalisée. Si nous prenons par exemple le cas de l'acide benzoïque qui est monomoléculaire en solution dans l'eau et bimoléculaire en solution dans le benzène, le coefficient de partage est de la forme :

$$\frac{C(\text{eau})}{\sqrt{C(\text{benzène})}} = K$$

Nous verrons qu'une exception de même nature se manifeste dans le cas où la substance est dissociée électrolytiquement dans l'un des solvants et à l'état moléculaire dans l'autre.

Si donc n a une valeur entière dans la formule de Freundlich, on est en présence d'une dissolution.

Si n est fractionnaire, il s'agit d'un phénomène d'adsorption.

Il nous est possible de comparer les courbes de concentration obtenues dans nos essais physiologiques avec les trois courbes ci-dessus. Nous voyons donc d'abord que l'hypothèse d'une combinaison chimique ne saurait être envisagée.

On peut, par contre, supposer que l'alcaloïde se dissout dans un des constituants de la fibre nerveuse, le partage se faisant

dans ce cas suivant la loi de Nernst, on peut supposer également que l'on est en présence d'un phénomène d'adsorption (1).

Nous allons successivement envisager ces deux hypothèses dans les chapitres qui vont suivre.

(1) Remarquons ici que les courbes obtenues dans nos essais physiologiques sont exprimées en portant en abscisses les concentrations *initiales* des solutions anesthésiques, alors que les trois types de courbes que nous avons envisagés, et l'isotherme de Freundlich en particulier, expriment les quantités fixées par rapport aux concentrations *finales*. Toutefois, en faisant ce changement d'abscisses, la courbe obtenue a la même allure. Cette façon d'exprimer les isothermes d'adsorption en fonction des concentrations initiales a d'ailleurs été proposée par MECKLEMBURG (68).

CHAPITRE II

§ 1. — THÉORIE LIPOÏDIQUE DE LA NARCOSE

La théorie de MEYER et OVERTON repose sur des considérations exclusivement physiques. Ces auteurs supposent que la membrane protoplasmique est uniquement composée de lipoides et que la pénétration des substances dans le milieu cellulaire est réglée par leur solubilité dans ces seuls constituants.

On comprenait autrefois sous le terme de lipoides des substances de constitution très variée n'ayant d'autre caractère commun que leur solubilité dans les dissolvants des graisses (éther, chloroforme, etc.). Ils comprennent des substances ternaires : Cholestérol et ses éthers, et des substances azotées dont les unes renferment du phosphore : Lécithine, Céphaline (phosphatides) et les autres sont dépourvues de cet élément : Cérébrosides. Overton n'envisageait en particulier que la Lécithine et le Cholestérol.

Ces substances étant répandues dans toutes les cellules et en particulier dans les cellules nerveuses, on avait déjà, avant Meyer et Overton, tenté d'expliquer l'action des narcotiques d'après leurs relations physiques avec les lipoides.

BIBRA et HARLESS (10) en 1847 ont admis que les anesthésiques tels que l'éther et le chloroforme agissaient en dissolvant la graisse des cellules nerveuses. Il est difficile d'admettre cette hypothèse qui ne saurait expliquer le caractère réversible de la narcose.

MEYER (69) et OVERTON (80) ont montré en 1901 que l'action anesthésique d'un grand nombre de substances est liée à leur solubilité dans les lipoides, ou, d'une façon plus précise, à leur coefficient de partage entre les lipoides et l'eau. Plus ce coeffi-

cient de partage est élevé, plus grand est le pouvoir anesthésique. Les auteurs ont alors déterminé ces coefficients à l'aide d'un dissolvant arbitrairement choisi, l'huile d'olive, et ils ont pu établir un parallélisme net pour chaque série de substances étudiées, entre ce coefficient et l'action narcotique. Cette action narcotique était exprimée par la « concentration critique » produisant l'anesthésie des tétards dans des conditions déterminées.

Bien que les propriétés dissolvantes de l'huile d'olive ne soient pas semblables à celles du mélange lécithine-cholestérol, le choix de ce dissolvant était justifié, d'après Overton, par l'ignorance où l'on était des proportions respectives de chacune des substances au sein des tissus vivants.

Les recherches de ces auteurs ont porté sur les narcotiques « indifférents », c'est-à-dire les corps tels que le chloroforme, l'éther, l'uréthane, n'ayant pas de fonction chimique bien caractérisée. Toutefois, d'après Overton, la théorie lipoïdique s'appliquerait également à d'autres substances, aux alcaloïdes en particulier, dont les bases pénètrent plus facilement que les formes ionisées.

Certains faits sont cependant en complet désaccord avec cette théorie lipoïdique : HOEBER (40), GARMUS (35) et RUHLAND (97) ont ainsi montré que des colorants vitaux tels que la Thionine, le Vert de méthyle, l'Azur de méthylène sont insolubles dans le cholestérol.

Dans le but d'expliquer ces faits, on a cherché à modifier la conception de Meyer et Overton. NIRENSTEIN (78) a montré par exemple qu'en employant à la place de l'huile un mélange d'acide oléique, de diamylamine et d'huile, le coefficient de partage des colorants vitaux entre ce mélange et l'eau varie parallèlement à leur pénétration dans la couche superficielle de la cellule.

Le plus grand défaut de la théorie lipoïdique est de ne pouvoir expliquer la perméabilité de la cellule pour l'eau et les solutions aqueuses de sels et de sucres cependant nécessaires aux échanges.

NATHANSON (74) a remarqué à ce propos que le cholestérol est incapable de fixer l'eau. D'autre part, la lécithine perd en présence de l'eau sa propriété de dissoudre les substances liposolubles. Cet auteur attribue alors à la surface cellulaire une structure en mosaïque, les lipoides étant répartis, entre les particules protoplasmiques de telle sorte que l'accès de la cellule est possible, d'une part aux substances liposolubles, d'autre part à l'eau et aux substances non liposolubles. Toutefois, cette conception ne repose sur aucune réalité expérimentale.

On admet plutôt à l'heure actuelle que la surface protoplasmique possède une structure colloïdale. BANCROFT (3) et CLOWES (23) ont tenté d'expliquer la pénétration des substances solubles dans l'eau et solubles dans les lipoides par l'inversion des phases de ce système colloïdal. Une émulsion d'huile dans une solution aqueuse peut être transformée en une émulsion de la solution aqueuse dans l'huile, suivant la nature des substances dissoutes. C'est ainsi que par addition de chlorure de calcium à une émulsion d'huile dans une solution aqueuse d'un sel alcalin, le système se transforme progressivement en une émulsion de la solution aqueuse dans l'huile. La phase dispersée devient donc la phase dispersante. Si l'on additonne le mélange de soude, on observe la réaction inverse. On pourrait donc admettre que, suivant la nature de la phase dispersante de la surface protoplasmique, la cellule peut devenir alternativement perméable aux substances solubles dans l'eau et solubles dans les lipoides. Toutefois ce n'est encore là qu'une simple hypothèse.

A ce propos, l'explication de LAPICQUE (59) est plus simple et plus rationnelle : les mouvements du protoplasme entraînent les différentes particules vers la surface cellulaire et cette « succession dans le temps » des différentes phases huileuse et aqueuse permet d'expliquer la pénétration des substances solubles dans chacune d'elles.

Les propriétés physico-chimiques des lipoides tels qu'ils existent dans le milieu vivant sont assez différentes de celles

des substances extraites au moyen des dissolvants habituels. Ces corps existent en effet dans la cellule sous forme de complexes colloïdaux que l'action de la chaleur ou des dissolvants suffit à modifier. HANSTEEN-CRANNER (38) a pu extraire des racines de navet un phosphatide complètement soluble dans l'eau et donnant après traitement à l'éther les réactions classiques des lipoides. Ces propriétés des lipoides vivants peuvent d'ailleurs varier avec les conditions du milieu, ce qui peut expliquer les perméabilités spécifiques des cellules des différents organes. Il est donc essentiel de considérer les lipoides cellulaires avec la forme colloïdale qui leur confère des propriétés de solubilité particulières.

Nous avons vu de plus que ces substances ne sont pas les seules constituant de la « plasmahaut », cette couche protoplasmique étant en réalité formée de complexes lipo-proteiques. Ceci résulte du fait que les albumines, au même titre que les lipoides, diminuent la tension superficielle de l'eau et se concentrent par suite à la surface des milieux liquides (loi de Gibbs-Thomson).

En ce qui concerne le stroma des hématies par exemple, l'albumine intervient pour les deux tiers dans sa composition d'après les analyses de PASCUCCI (82). HEILBRUNN (39) est arrivé à des conclusions analogues en étudiant la composition des œufs d'oursin.

NEUFELD et HANDEL (76) ont montré que, par action des hémolytiques liposolubles comme la saponine et la solanine, les stromas des hématies ne sont pas entièrement dissous, tandis que les hémolytiques dissolvant à la fois les lipoides et les albumines, comme les sels biliaires, ne laissent aucun résidu.

Toutefois, d'après HANSTEEN-CRANNER la région superficielle du protoplasme de cellules végétales n'est formée que d'un système colloïdal dont le milieu de dispersion est demi-solide, formé de phosphatides insolubles dans l'eau, et dont la phase dispersée est liquide, formée dans l'eau, également de phosphatides. En effet, par traitement de ces cellules

au moyen de l'eau à basse température on obtient des phosphatides et l'albumine ne passe jamais en solution.

Nous voyons donc par l'ensemble de ces travaux que la constitution de la surface du protoplasme est loin d'être aussi simple que celle qui est à la base de la théorie lipoidique. Toutefois, si la théorie de Meyer et Overton ne peut être acceptée dans sa généralité, elle semble se vérifier, en dehors des cas examinés par Overton, pour un certain nombre de séries chimiques de médicaments, le coefficient de partage variant parallèlement à leurs propriétés pharmacodynamiques. De tels faits ont été vérifiés, entre autres par TIFFENEAU (110) en ce qui concerne la série des acides alcoyl-barbituriques.

Le cas particulier des alcaloïdes n'a pas été envisagé en détail bien que, d'après Overton, cette théorie leur soit applicable. Etant donné qu'aucun fait expérimental n'est venu à l'encontre de ces assertions, nous avons tenu à étudier le partage de la cocaïne entre l'eau et l'huile d'olive, conformément aux indications d'Overton.

Il est bien évident que la théorie lipoidique ne saurait s'appliquer aux sels d'alcaloïdes qui sont presque insolubles dans les huiles, mais aux bases elles-mêmes.

Nous avons, en effet, essayé d'agiter des solutions aqueuses de chlorhydrate de cocaïne avec des quantités croissantes d'huile d'olive et, même pour des solutions relativement concentrées (2 %), nous n'avons pu déceler qu'une différence infime entre les teneurs en chlorhydrate de cocaïne de la solution aqueuse avant et après agitation avec l'huile.

A ce propos, FOURNEAU et VULQUIN (30) ont étudié le passage des médicaments à travers des membranes de collodion plus ou moins chargées d'huile. Pour une teneur de 3 % en huile de ricin, ces auteurs ont constaté que les hypnotiques passent à l'exception du chloral et du chloralose. Les alcaloïdes en solution dans l'acide chlorhydrique ne passent pas ; en solution dans l'acide carbonique, seuls passent la morphine et les anesthésiques locaux, en particulier la stovaine. Les sels alcaloi-

diques d'acides faibles sont donc plus solubles dans les huiles que les sels d'acides forts.

Nous avons repris nos expériences avec la base cocaïne. Nous voyons déjà ici une difficulté dans les conditions d'application de la théorie lipoidique ; nous serions en effet forcés d'admettre que la cocaïne fixée par les cellules mises en contact avec une solution de chlorhydrate ne provient que de la base alcaloïde formée par hydrolyse. Le même phénomène devrait alors se produire *in vitro* par agitation de solutions de chlorhydrate avec de l'huile, ce liquide devant se charger en base cocaïne alors que la solution aqueuse irait en s'acidifiant ; or ce n'est pas ce que l'on constate. Reste alors l'hypothèse d'une libération de l'alcaloïde au sein des tissus vivants avec dissolution ultérieure dans les lipoides.

De toutes façons, la quantité de base cocaïne ne dépendant que de la quantité de chlorhydrate existant dans la solution anesthésiante, les conditions de température et de pH restant constantes, nous avons étudié l'influence de la concentration sur le partage de la base cocaïne entre l'eau et l'huile d'olive, afin de comparer ce phénomène aux courbes de concentration obtenues dans nos essais physiologiques.

§ 2. — MÉTHODES DE DOSAGE DE LA COCAÏNE

1^o Méthode pondérale.

Nous décrirons d'abord les méthodes que nous avons employées pour le dosage de la cocaïne. La méthode à l'acide silicotungstique préconisée par G. BERTRAND (8) nous a donné les meilleurs résultats. On sait que ce réactif précipite les solutions d'alcaloïdes les plus diluées et sa limite de sensibilité atteint pour la cocaïne des dilutions de l'ordre de 1/200.000. G. BERTRAND a donné comme formule générale des silicotungstates d'alcaloïdes :



Le silicotungstate de cocaïne préparé et étudié par TAIGNER (108) répond à cette formule et perd à 120° ses nH^2O pour devenir anhydre à 190°. Il fond à 210°-212°.

La formule :



correspond à la composition centésimale suivante :

{	Cocaïne	29,40	
	Eau	0,875	%
	Si O^3 , 12 W O^3	69,17	

La technique de dosage employée est celle de JAVILLIER (45). On opère sur une prise d'essai renfermant au maximum 0 g. 10 de chlorhydrate de cocaïne. Cette solution est acidifiée par l'acide chlorhydrique de façon à ce que l'acidité soit de 1 % en HCl (acide de densité : 1,17). La précipitation est faite par addition d'acide silicotungstique en solution à 10 % en évitant d'introduire un trop grand excès de réactif, et, après repos de 24 heures, on vérifie qu'un excès de réactif ne donne plus de précipité. On filtre, lave à l'acide chlorhydrique à 1 % jusqu'à ce qu'une prise d'essai du filtrat ne donne qu'un trouble insignifiant par l'addition d'une solution de chlorhydrate de cocaïne, on sèche à l'étuve à 120° pendant une heure, et on pèse.

On peut encore abréger l'opération en séparant le précipité par centrifugation et en opérant les lavages par le même procédé (1).

La présence de l'acide chlorhydrique entraînant une carbonisation partielle du filtre lors de la dessiccation, il est nécessaire de détacher le précipité et de le peser dans un verre de montre taré.

(1) TAIGNER (108) a proposé une modification de ce procédé de dosage qui permet de réduire le temps de précipitation de 24 h. à 1/2 heure : après addition de l'acide silicotungstique à 10 %, on fait dissoudre dans le liquide un poids de chlorure de sodium approximativement double de celui de l'alcaloïde ; le précipité se sépare alors immédiatement et peut être filtré peu de temps après.

On pourrait également calciner le précipité au rouge sombre, mais le poids diminuant alors d'environ 30 %, la précision du dosage ne peut qu'en être diminuée, d'autant que nous avons toujours opéré sur des solutions très diluées.

Si la composition du silicotungstate de cocaïne est constante, sa solubilité dans l'eau n'est pas négligeable en présence d'une grande quantité d'eau. Il nous a donc été nécessaire de faire des essais comparatifs sur des solutions de chlorhydrate de cocaïne de différentes concentrations et de déterminer la relation entre le poids de silicotungstate de cocaïne resté insoluble et la quantité de cocaïne existant primitivement dans la solution.

Ces essais ont été faits en partant d'une solution de chlorhydrate de cocaïne purifié par cristallisation dans l'alcool à 90°, lavage à l'éther et dessiccation à 110°. Le point de fusion est alors de 196° contrairement à celui indiqué par la Pharmacopée française (186°).

Le tableau 8 donne les résultats obtenus :

TABLEAU 8

Poids de chlorhydrate de cocaïne dissous dans 25 ^{cm} ³ d'eau dist.	Poids de cocaïne correspondant C	Poids de silicotungstate de cocaïne S	Coefficient S/C
0,002	0,0018	0,0025	1,38
0,005	0,0045	0,0012	2,67
0,0075	0,0067	0,02	2,85
0,01	0,0089	0,026	2,92
0,017	0,0152	0,048	3,16
0,02	0,0178	0,0585	3,29
0,0425	0,0379	0,1245	3,29
0,0637	0,0568	0,1895	3,34
0,085	0,0759	0,2575	3,39
0,1	0,0892	0,3033	3,40

Le dernier chiffre obtenu correspond au coefficient théorique. Nous voyons que le silicotungstate de cocaïne est loin d'être rigoureusement insoluble. JAVILLIER (46) a fait la même remarque concernant le silicotungstate d'atropine.

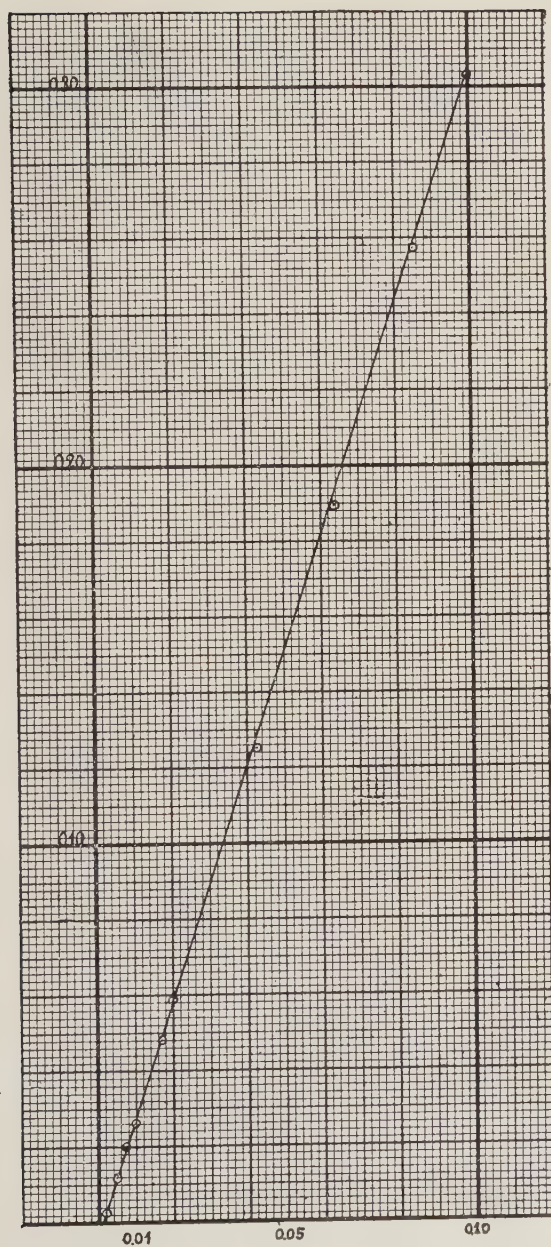


Fig. 10. — Poids des précipités de silicotungstate de cocaïne en fonction des poids de chlorhydrate de cocaïne.

Les courbes d'interpolation (fig. 10) obtenues en partant des valeurs du silicotungstate de cocaïne exprimées en fonction des poids de cocaïne et des poids de chlorhydrate correspondants, sont rectilignes et les abscisses à l'origine sont égales à 0,001. C'est à l'aide de ces courbes expérimentales que nous avons exprimé nos résultats en cocaïne ou en chlorhydrate de cocaïne à partir des poids de silicotungstate trouvés.

2° *Méthode néphélométrique.*

La sensibilité de la méthode à l'acide silicotungstique nous a conduits à essayer la mise au point d'une méthode néphélométrique de dosage de la cocaïne à l'aide de ce réactif. Une solution de chlorhydrate de cocaïne au 1/200.000 donne un trouble apparent et les différences d'opacité obtenues pour ces solutions de différentes concentrations sont d'autant plus nettes que l'on est près de cette limite inférieure de sensibilité.

On additionne deux centimètres cubes de solution de chlorhydrate d'alcaloïde d'une goutte de solution d'acide silicotungstique à 5 % et, après un quart d'heure, on examine au néphélomètre (appareil Beaudouin-Bénard). En opérant par comparaison avec une solution témoin de chlorhydrate de cocaïne, on constate que les longueurs des tubes, lues sur les verniers de l'appareil, ne sont pas proportionnelles aux doses de chlorhydrate de cocaïne contenues dans les solutions. Il est donc nécessaire de construire une courbe étalon donnant les quantités d'alcaloïdes en fonction des longueurs des tubes du néphélomètre.

En prenant comme témoin une solution de 0 g. 0002 de chlorhydrate de cocaïne pour 2 centimètres cubes, avec une longueur de tube égale à 2 mm, 5, on obtient les résultats suivants :

TABLEAU 9

Doses de Chlorhydrate de Cocaïne en mg.	Longueur des Tubes en millimètres
0,03	30,
0,04	16,5
0,05	11,
0,1	5,
0,15	3,4

Ces résultats sont exprimés par la figure 11.

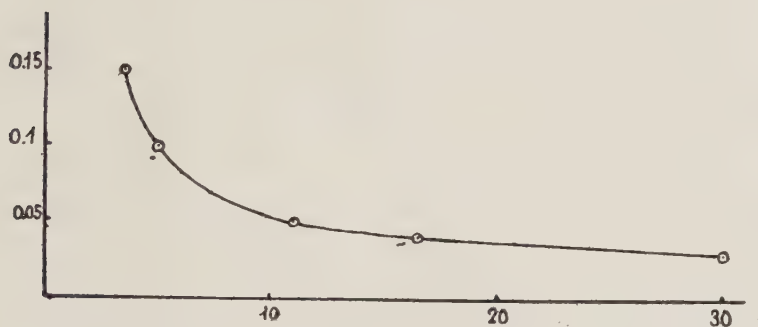


Fig. 11. — Dosage néphélométrique du chlorhydrate de cocaïne.
En abscisses : longueur des tubes en mm.
En ordonnées : concentration pour $\frac{mg}{cm^3}$.

Il est essentiel d'opérer avec des solutions préparées extemporanément et d'ajouter le réactif précipitant au même instant dans la solution témoin et le liquide à doser.

Nous exposerons au chapitre suivant les recherches auxquelles nous avons appliqué cette méthode de dosage.

§ 3. — MESURE DU COEFFICIENT DE PARTAGE DE LA BASE COCAÏNE

Les déterminations du partage de la base cocaïne entre l'huile d'olive et l'eau ont été faites en utilisant de l'huile d'olive neutralisée d'après le procédé officinal :

Les acides gras de l'huile sont titrés au moyen d'une solution décimale de potasse en présence de phénolphtaléine, l'huile étant préalablement dissoute dans un mélange d'alcool et de chloroforme. Le nombre n de centimètres cubes de potasse décimale employé pour la neutralisation de 10 grammes d'huile donne la quantité d'acide oléique contenue dans 1.000 grammes d'huile par la formule : $2,82 \times n$. Le poids d'acide oléique que renferme la totalité de l'huile à traiter, multiplié par 0,507, donne le poids de Carbonate de sodium cristallisé pur à employer pour la neutralisation. La quantité calculée, additionnée d'un « léger excès » est pulvérisée et dissoute dans le dixième de son poids d'eau distillée, à la température de 40 degrés. Cette solution est ajoutée peu à peu à l'huile, chauffée à la même température. Le mélange, agité énergiquement, est abandonné au repos pendant 24 heures puis filtré.

Le produit ainsi traité est sensiblement neutre, son acidité, exprimée en acide oléique, ne doit pas dépasser 0 gr. 30 par kg.

Ainsi que l'a montré MALMY (66), le coefficient 0,507 donné par le Codex doit être doublé. En effet le carbonate de sodium n'est pas totalement décomposé par l'acide oléique et il reste la quantité correspondante de bicarbonate de sodium. De plus, la quantité de carbonate de sodium ajoutée en excès ne doit pas être inférieure à 10 %. Enfin, il est bon d'opérer la dissolution de ce sel au bain-marie de façon à éviter la formation d'un hydrate à H_2O peu soluble. D'autre part, la tolérance admise par le Codex peut être portée sans aucun inconvénient à 0 gr. 50 % ; il est en effet difficile d'obtenir une neutralisation plus complète dans le cas où l'on opère sur de grandes quantités.

La cocaïne étant peu soluble dans l'eau et rapidement décomposée par ce dissolvant ainsi que l'a montré J. RÉGNIER (90), nous avons dissous la cocaïne dans l'huile et avons agité ces solutions avec un volume déterminé d'eau distillée : 25 centimètres cubes de solution huileuse de différents titres ont été agités mécaniquement pendant 2 heures avec 50 centimè.

tes cubes d'eau distillée. La solution aqueuse est ensuite séparée par centrifugation et filtration sur coton humide.

On procède alors au dosage de la cocaïne sur 25 centimètres cubes de filtrat et on en déduit la quantité restée en solution huileuse.

Le Tableau 10 donne les valeurs de C_e , concentration dans l'eau et de C_h , concentration dans l'huile, pour un même volume de dissolvant. La quatrième colonne donne les valeurs du coefficient de partage K .

TABLEAU 10

Quantité de cocaïne dissoute à l'origine	C_e	C_h	$K = \frac{C_h}{C_e}$
0.1515	0.0045	0.1425	31.6
0.303	0.0072	0.2886	40.1
0.4545	0.0093	0.4359	46.9
0.606	0.0116	0.5824	49.3
0.7575	0.0145	0.7285	50.2

La courbe de la figure 12 représente les valeurs de C_h en fonction de C_e . Nous voyons donc que *la valeur du coefficient de partage K n'est pas constante, mais croît notablement lorsque la concentration augmente.* Ainsi que le fait remarquer Overton, *il ne peut s'agir d'un coefficient de partage dans le cas où l'état moléculaire des corps dissous est différent dans l'un et l'autre solvant.*

Ces exceptions sont régies par la loi de Nernst (75) dans le cas où la substance dissoute existe, par exemple sous forme de molécules simples dans un solvant et sous forme de molécules condensées dans l'autre. Tel est le cas que nous avons examiné de l'acide benzoïque entre le benzène et l'eau, ou du phénol entre l'eau et le tétrachlorure de carbone.

Dans le cas où le corps dissous est un électrolyte, les solutions aqueuses sont partiellement dissociées et le partage se fait

suivant la loi de Berthelot-Jungfleisch (7) uniquement en ce qui concerne les molécules non dissociées. Si α est le degré de dissociation pour une solution aqueuse de concentration donnée C_e , la partie non dissociée de l'électrolyte est égale à $C_e (1-\alpha)$ et le coefficient de partage de la partie non dissociée est :

$$\frac{C_h}{(C_e 1-\alpha)}$$

C_h étant la concentration dans le solvant non ionisant.

La cocaïne rentre précisément dans ces conditions. Nous n'avons pas pu vérifier ce phénomène, par suite de l'impossibilité de déterminer les degrés de dissociation, puisque les solutions de cocaïne ont été faites dans l'huile.

Il est possible, d'autre part, que le partage entre l'eau et l'huile ne se fasse pas seulement suivant un processus de dis-

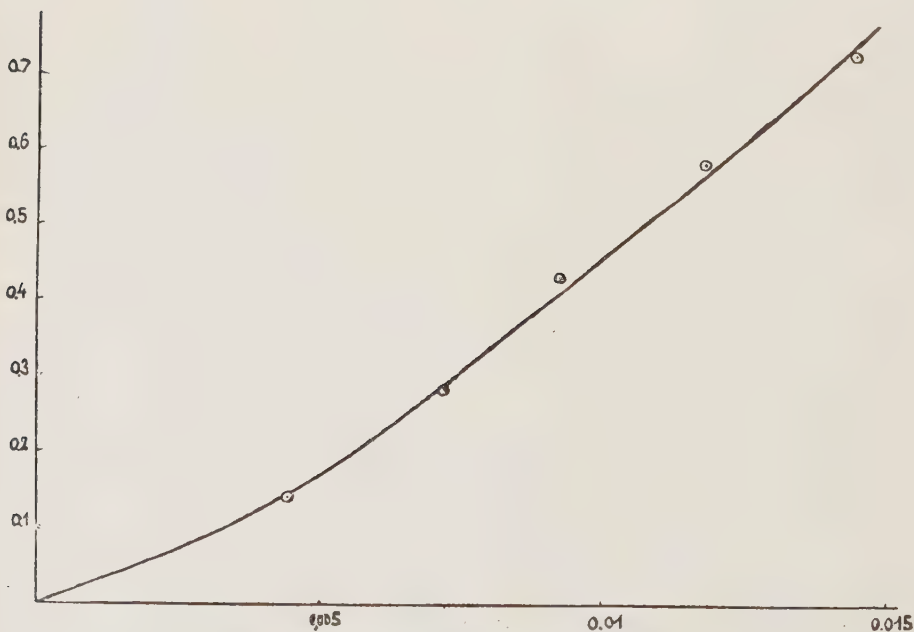


Fig. 12. — Partage de la base cocaïne entre l'huile d'olive et l'eau.

En abscisses : concentration dans l'eau.

En ordonnées : concentration dans l'huile.

solution. L'agitation des deux dissolvants provoque en effet la formation d'une émulsion qu'une centrifugation prolongée ne détruit qu'incomplètement. Une fraction du corps dissous peut se concentrer à la surface des globules d'huile, la loi de Gibbs-Thomson étant satisfaite dans ce cas pour la cocaïne ; un phénomène d'adsorption pourrait donc venir se superposer à la dissolution proprement dite.

Le partage, étudié par KURILOFF (54), de l'acide picrique entre l'eau et le benzène répond à la formule ci-dessus.

$$\frac{C_1}{C_2 (1-\alpha)} = C^{te}$$

Comme dans le cas qui nous occupe, le partage de cet électrolyte se fait de plus en plus en faveur de l'eau lorsque la concentration diminue.

BAUM (4) et VELLUZ (119) ont étudié le partage entre l'huile et l'eau de différents hypnotiques de la série du véronal et du sulfonal et ils ont montré que ce phénomène suivait la « loi exponentielle d'adsorption ».

Ce dernier auteur a déduit d'autre part de la détermination du coefficient de partage d'un certain nombre d'hypnotiques avec différentes huiles que ce coefficient croît régulièrement avec l'indice d'iode des glycérides et par conséquent avec la présence des liaisons éthyléniques dans leur molécule.

Quoi qu'il en soit, les résultats que nous avons obtenus au sujet du partage de la cocaïne entre l'huile et l'eau ne nous permettent aucun rapprochement avec les courbes de concentration de nos essais physiologiques puisque, à l'inverse de ces derniers, la quantité d'alcaloïde fixée croît rapidement avec la concentration de la solution aqueuse. Nous devons donc envisager une autre hypothèse que celle d'une fixation de la cocaïne selon la théorie lipoidique.

LOEWE (64) a étudié le partage du bleu de méthylène et de différents narcotiques entre l'eau et une solution chloroformique de lipoides cérébraux. Les lipoides extraits du cerveau

sont fractionnés en trois : céphaline, cérébrosides, et un résidu, chaque fraction étant traitée séparément. Dans tous les cas, ces substances forment avec le chloroforme des solutions colloïdales ; le partage ne se fait pas selon la loi de Berthelot-Jungfleisch, mais les substances sont adsorbées par les micelles de lipoïdes. La loi de Freundlich est satisfaite et l'exposant $1/n$ varie entre 0,16 et 0,35. L'auteur arrive alors à cette conclusion, que différents toxiques tels que le chloroforme, la nicotine et la toxine tétanique se fixent sur la substance cérébrale par un processus d'adsorption.

FREUNDLICH et GANN (32) ont vérifié cette hypothèse en montrant que le partage du bleu de méthylène entre de tels systèmes suit exactement les isothermes d'adsorption. Ils expliquent ce phénomène en supposant que les lipoïdes entraînent une certaine proportion d'eau dans le chloroforme et forment dans ce dernier une phase dispersée dont les limites fonctionnent comme surface d'adsorption.

Les recherches d'HANSTEEN-CRANNER (38) diminuent peut-être l'importance de ces conclusions puisque, d'après ce dernier auteur, le traitement des lipoïdes par les dissolvants organiques altère profondément leurs caractères physico-chimiques. Cependant, dans l'un et l'autre cas, on est en présence de lipoïdes à l'état colloïdal. Ainsi que le fait remarquer BAYLISS (5), les lipoïdes cellulaires, étant donné leur état de dispersion, agissent bien plus comme surface d'adsorption que comme simple dissolvants.

Nous voyons donc que la discussion de la théorie lipoïdique nous amène insensiblement vers la théorie de l'adsorption.

CHAPITRE III

§ 1. — THÉORIE DE L'ADSORPTION

1^o *Lois générales.*

La notion d'adsorption résulte des données générales suivantes : étant donné un système formé de plusieurs constituants, ou phases, solides, liquides ou gazeuses, limitées par des surfaces de séparation ou interfaces ; il est possible de constater que la composition de chacune de ces phases, au sein de la masse, n'est pas identique à celle qu'elle présente aux abords de l'interface. Ce phénomène résulte d'une fixation des molécules par la surface libre des milieux ; il est donc d'autant plus net que cette surface est plus étendue, aussi l'exemple le plus frappant d'une telle action nous est-il donné par les corps poreux ou pulvérulents et, à plus forte raison, par les colloïdes.

Ce phénomène est attribuable à deux causes différentes : la tension superficielle et l'attraction électrostatique.

D'après GIBBS (36) et THOMSON (109) les substances qui diminuent la tension superficielle d'un solvant se condensent aux interfaces et, inversement, les substances augmentant la tension superficielle diminuent de concentration dans la région superficielle. Le théorème de Gibbs et Thomson s'énonce alors de la façon suivante : *toute substance qui diminue la tension superficielle est adsorbée positivement, toute substance augmentant la tension superficielle est adsorbée négativement.*

Dans le cas des électrolytes, l'adsorption est régie par la charge des ions. L'adsorbant possède en effet une charge propre ; s'il est chargé négativement, il adsorbera électivement les cations ; et inversement, il adsorbera les anions s'il est chargé positivement.

Les lois générales de l'adsorption résultent du fait que le nombre des molécules fixées n'est pas lié, comme dans une combinaison chimique, à la masse du corps considéré mais à sa surface. Autrement dit, si x est la quantité de substance adsorbée, m le poids du corps adsorbant et C la concentration de la solution, le rapport x/m n'est pas proportionnel à C . Ceci permet de distinguer, comme nous l'avons vu dès le début de ce travail, les phénomènes d'adsorption des phénomènes de dissolution et de combinaison chimique.

FREUNDLICH (31) a donné une formule qui s'applique à la généralité des cas et qui donne l'équilibre d'une action d'adsorption avec une assez grande approximation :

$$\frac{x}{m} = K. C. \frac{1}{n}$$

K et n étant des constances dépendant de la nature des corps en présence, n est toujours plus grand que 1 et par suite $1/n$ est plus petit que l'unité. En général il est compris entre 0,1 et 0,8 et l'adsorption se fait avec d'autant plus d'énergie que ce coefficient $1/n$ est plus petit.

On peut donner à la loi de Freundlich une expression logarithmique. On a alors :

$$\log \frac{x}{m} = \frac{1}{n} \log C + \log K$$

nous avons là une fonction du premier degré dont la courbe représentative est une ligne droite.

La courbe obtenue d'après la formule primitive de Freundlich montre que les quantités de substance fixées sont relativement d'autant plus grandes que la concentration est plus faible. C'est là un point capital du phénomène d'adsorption. Remarquons que la loi de Freundlich n'est valable que pour une température donnée aussi désigne-t-on les courbes obtenues sous le nom d'*isothermes d'adsorption*.

Les phénomènes d'adsorption interviennent dans un certain nombre d'actions pharmacodynamiques. On sait en effet qu'une

cellule vivante est capable de fixer par adsorption les substances étrangères, et de la quantité fixée, résulte une plus ou moins grande toxicité de la substance agissante.

TRAUBE, à propos des narcotiques, a montré que ces corps agissaient sur les cellules d'après leur activité de surface, et nous savons que cette action est l'une des causes de l'adsorption. Plus une substance diminue la tension superficielle de l'eau, plus grand serait son pouvoir narcotique.

C'est ainsi que pour les différents termes d'une même série chimique, le quotient de la concentration narcotique d'un terme par la concentration du suivant est égale à 3 ; les concentrations narcotiques létales diminuent suivant la série $1-3-3^2-3^3-3^4$ On constate la même phénomène pour la tension superficielle par rapport à l'air ; on en déduit donc que les solutions de deux ou plusieurs termes d'une même série ayant la même action narcotique ont le même tension superficielle. Des solutions « isonarcotiques » sont « isocapillaires ».

Cette « règle capillaire » de Traube n'est valable que pour les substances chimiquement indifférentes vis-à-vis des constituants cellulaires. En dehors de ce cas, elle souffre cependant quelques exceptions. C'est ainsi que d'après FUHNER (34), les carbures tels que le pentane, et l'octane, le benzène et les dérivés halogénés tels que le chloroforme diminuent peu la tension superficielle de l'eau par rapport à l'air, bien que ces corps soient narcotiques.

JOACHIMOGLU (47) est arrivé à des conclusions semblables en ce qui concerne le chloroforme.

Les colorants peuvent également faire exception à la règle de Traube. HOEBER (41), TRAUBE et KOEHLER (114) ont montré que la fixation des colorants acides et basiques sur les cellules vivantes est indépendante de leur activité de surface à l'interface eau-air.

Ce qui intervient en réalité dans la fixation de ces substances n'est pas la tension superficielle entre l'eau et l'air, mais la tension interfaciale eau/protoplasme. REBHINDER et OKUNEFF

(88) ont montré que les substances qui font exception à la règle de Traube, telles que le chloroforme, les colorants vitaux et l'adrénaline, si elles ne sont pas tensioactives à l'interface eau/air, sont très tensioactives à l'interface eau/huile, eau/benzène, etc. BRINKMANN et SZENT GYORGI (13) ont vu également que l'oxygène, l'anhydride carbonique et l'ammoniaque n'agissent pas sur la tension superficielle de l'eau vis-à-vis de l'air, mais sur celle de l'eau vis-à-vis de l'éther de pétrole.

TRAUBE (113) a élargi sa théorie primitive en faisant intervenir au lieu de l'activité de surface des substances, l'« intensité d'adhésion » (Haftintensitat) des particules dissoutes, tendant à les retenir au sein de la solution. Les substances abaissant la tension superficielle de l'eau ont une faible adhésion pour ce liquide et, en présence d'éléments cellulaires, tendent à passer de la phase aqueuse dans les constituants solides ou liquides du protoplasma. La théorie primitive d'activité de surface revenait à admettre, conformément au théorème de Gibbs-Thomson, que les narcotiques diminuant la tension superficielle de l'eau tendaient à se concentrer aux interfaces des milieux et, par suite, à être adsorbées par ces derniers. Au contraire, la théorie « d'intensité d'adhésion » ne fait intervenir que l'affinité plus ou moins grande des substances pour l'eau sans préjuger en rien du mode de fixation des substances par les constituants cellulaires. Si l'on remarque que les corps ayant une faible intensité d'adhésion pour l'eau ont une grande intensité d'adhésion pour les lipoides, on voit que la théorie de Traube embrasse aussi bien la théorie de Meyer et Overton que la théorie d'activité de surface et la théorie d'adsorption de la narcose.

2° *Adsorption des Narcotiques.*

Le rôle de l'adsorption dans les phénomènes de narcose a été mis en relief par les expériences de O. WARBURG (120). On sait que d'après cet auteur, tout processus d'oxydation cellulaire a lieu en deux phases : la cellule fixe d'abord par adsorption les substances oxydables ; puis ces dernières sont oxydées grâce à l'intervention de catalyseurs, du fer en particulier, qui acti-

vent l'oxygène sous forme de combinaisons peroxydiques instables. Les narcotiques agissent sur la première phase de ce processus. WARBURG a montré que des substances telles que les acides-aminés sont adsorbées par le charbon sous une forme particulièrement oxydable et que les narcotiques sont capables de ralentir ce processus d'oxydation. WARBURG explique ce ralentissement par un déplacement partiel du corps oxydable par le narcotique, la portion d'acide-aminé non déplacée étant seule oxydée. Après avoir constaté que les narcotiques peuvent être adsorbés par les éléments cellulaires (hématies), WARBURG assimile alors l'intensité de l'action narcotique à l'intensité de ce déplacement. L'action produite est donc indépendante de la nature chimique des narcotiques et ce qui intervient, c'est la surface occupée par les molécules de narcotiques, c'est-à-dire le produit du nombre x de molécules par la surface F de chacune d'elles. La condition d'égalité d'action de différents narcotiques sur les mêmes éléments cellulaires est donc que le produit $x.F$ soit constant.

Cette action de surface des narcotiques se manifeste en général par une inhibition des phénomènes catalytiques ; ainsi, dans les expériences de MEYERHOF (70) en ce qui concerne la décomposition de l'eau oxygénée par la mousse de platine et l'action de l'invertine de la levure. A ce dernier propos, SCHURMEYER (101) a montré que cette propriété d'être narcotisée disparaît si l'on prive l'invertine de ses parties colloïdales (?). Si l'on ajoute de l'albumine à la solution de diastase, la narcose redevient possible.

On voit que d'une façon générale, les narcotiques sont susceptibles de se fixer sur des particules colloïdales organiques ou inorganiques. A la surface cellulaire, les complexes colloïdaux de la « plasmahaut » jouent ce rôle adsorbant ; par conséquent les phosphatides interviennent dans cette action aussi bien que les albumines. On constate par suite certains faits communs entre la théorie d'adsorption de la narcose et la théorie lipoi-dique. Nous avons déjà parlé des expériences de REBHINDER

et OKUNEFF au sujet de l'action de surface des narcotiques à l'interface eau/huile.

ISHIZAKA (44) a étudié l'action hémolytique d'un certain nombre de cétones terpéniques et a vu que les solutions produisant au bout du même temps une action létale sont « isocapillaires » et la capacité hémolytique est parallèle à la solubilité dans les lipoides.

2^o *Adsorption des alcaloïdes.*

En ce qui concerne les anesthésiques locaux et, d'une façon plus générale, les alcaloïdes, l'hypothèse d'une action superficielle de ces corps a été également admise par un certain nombre d'auteurs.

NEUKIRCH (77) a montré que la pilocarpine n'agit sur l'intestin que sur la « membrane » cellulaire et toute action cesse quand cet alcaloïde a pénétré dans la cellule. Il a vu de plus, que la concentration de la solution d'alcaloïde mise en contact avec l'intestin ne diminue pas sensiblement, fait difficilement conciliable avec une combinaison chimique.

STRAUB (106) est arrivé à cette dernière conclusion en faisant agir la muscarine sur le cœur de l'Aplysie et la théorie d'adsorption est, d'après lui la plus satisfaisante en ce qui concerne l'action des alcaloïdes. Cet auteur a fait également des remarques intéressantes en ce qui concerne l'action de la strophantine. Ce glucoside ne se fixe sur le cœur qu'à des doses extrêmement faibles. Par perfusion successives de six organes, on trouve que la quantité fixée par chacun d'eux n'excède pas 0 mg. 002. Ces résultats ne sont, d'après STRAUB, compatibles qu'avec un processus d'adsorption et la présence dans le Strophantus et la Digitale de saponines qui viennent diminuer fortement l'énergie de surface, serait une nouvelle preuve de ce mode d'action.

RONA et BLOCH (94) ont étudié l'action toxique du chlorydrate de quinine sur l'invertine et ont vu que le ralentissement relatif de l'action fermentaire augmente plus lentement que la

concentration toxique. La courbe obtenue est un isotherme d'adsorption.

STORM VAN LEEUWEN (103) a montré que l'insensibilité relative du lapin pour la pilocarpine résulte de l'existence dans le sang de cet animal de substances se fixant sur l'alcaloïde selon les lois de l'adsorption. Des expériences semblables ont été faites sur l'atropine.

STORM VAN LEEUWEN et EERLAND (104) ont, à propos de la fixation de la cocaïne dans l'organisme, fait l'hypothèse suivante : si l'on injecte à un animal une solution de chlorhydrate de cocaïne, cet alcaloïde est susceptible de se fixer d'une part sur les éléments cellulaires où il exerce son action physiologique (système nerveux central et périphérique), d'autre part, suivant la théorie d'Ehrlich, sur les chimiorécepteurs libres du sang. Les auteurs ont donc recherché à mettre en évidence des substances capables de neutraliser l'action de la cocaïne et ils ont étudié le processus de cette neutralisation. Ils ont pu voir que l'action de la cocaïne sur l'excitabilité du nerf sciatique de grenouille est diminuée par addition de sérum sanguin de différents animaux aussi bien que de substance cérébrale de lapin et de chat, de lécithine et d'extrait éthéré de cerveau de chat. Du mélange obtenu, on peut extraire par l'alcool un corps possédant tous les caractères physiques et physiologiques de la cocaïne, cette fixation semble donc bien être le fait non d'une combinaison chimique, comme l'a supposé SANO (98), mais d'une adsorption.

BEUTNER et HYDEN (9) ont montré également que la pilocarpine est susceptible de se fixer sans décomposition sur les constituants du sérum de chat. Le mélange ne laisse rien passer à la dialyse ; l'alcaloïde traverse au contraire la membrane dès qu'on injecte au mélange de l'éther ou de l'alcool. Les auteurs ont déterminé à ce point de vue l'action des différents alcools de la série grasse ; l'activité croissant avec la longueur de la chaîne carbonée montre bien qu'il s'agit d'un déplacement d'adsorption.

PAGNIEZ (81), sans envisager d'explication conforme à la théorie d'adsorption, a montré que la Picrotoxine peut être

neutralisée *in vitro* par le sérum de différents animaux. Ce pouvoir neutralisant cessant par chauffage préalable du sérum à 58°, l'auteur attribue cette propriété aux albumines du sérum plutôt qu'à ses constituants minéraux.

FABRE et BINET (29) ont montré que la fixation de la quinine dans le sang répondait à une adsorption élective par les hématies.

Il ressort de ces expériences que, d'une part les alcaloïdes sont susceptibles d'être adsorbés par les tissus vivants et que, d'autre part, certaines réactions physiologiques évoluent en fonction de la concentration du toxique de la même manière qu'un phénomène d'adsorption.

§ 2. — ADSORPTION DE LA COCAÏNE

Nous avons entrepris d'étudier la fixation de la cocaïne sur la fibre nerveuse et il nous a paru nécessaire au préalable, d'étudier l'adsorption de cet alcaloïde sur le charbon animal afin de préciser les conditions du phénomène et l'influence de différents facteurs tels que la température et la concentration en ions H.

Avant d'exposer l'ensemble de nos résultats, remarquons qu'un certain nombre d'auteurs ont étudié la fixation des alcaloïdes et, en particulier, de la cocaïne sur les adsorbants usuels.

BERCZELLER et CSAKI (6) étudiant l'action des alcalis sur la tension superficielle des solutions de sels d'alcaloïdes ont utilisé comme adsorbants le charbon, l'amidon, l'albumine coagulée, le carbonate de calcium, le silicate de magnésium et le sulfate de baryum. En présence d'alcalis, les alcaloïdes étudiés se fixent de façon différente ; la cocaïne est adsorbée le plus fortement, puis l'atropine, et enfin l'ésérine. Cette remarque est en accord avec le fait que parmi les trois alcaloïdes étudiés, la cocaïne se sépare le plus facilement par addition d'alcali et la diminution de tension superficielle est dans ce cas, la plus grande. Les différents adsorbants se comportent de façon différente pour

une même alcaloïde : le charbon, l'albumine et l'amidon adsorbent de la façon la plus intense, puis viennent le sulfate de baryum et le silicate de magnésium, enfin le carbonate de calcium. La nature chimique de l'adsorbant intervient, en effet l'albumine et l'amidon se comportent comme des acides faibles à l'opposé du carbonate de calcium. Les auteurs peuvent en conclure que les alcaloïdes se fixent *in vivo* sur des substances à réaction acide, par exemple la lécithine ou l'albumine.

KEESER (49) a étudié l'adsorption de la cocaïne et de la morphine sur des « biocolloïdes » tels que l'hémoglobine, la lécithine, la gélatine et l'euglobuline, dans des solutions tampons.

TAKAHASHI (107) a fait agir différents adsorbants tels que « l'adsorbine », la terre d'infusoires et le kaolin sur des alcaloïdes comme la pilocarpine, la cocaïne, l'adrénaline et la strychnine. Ces substances, qui peuvent se fixer sur des tissus animaux, sont susceptibles d'être enlevées par des adsorbants énumérés ci-dessus si bien que les organes recouvrent rapidement leurs fonctions. La strychnine et la cocaïne sont plus adsorbées que l'adrénaline, la pilocarpine étant peu fixée.

KOLTHOFF (53) enfin, a montré que les alcaloïdes sont adsorbés de la même façon que les colorants basiques qui sont fixés par la silice et non par l'alumine. Le talc et le kaolin adsorbent aussi bien les colorants acides que basiques et peuvent être considérés comme des « adsorbants amphotères ». Le même auteur a étudié l'adsorption par le papier filtre des corps les plus différents ; parmi les alcaloïdes, la quinine et la strychnine sont peu adsorbées contrairement à la morphine ; la cocaïne n'a pas donné de résultat concluant. Nous verrons qu'en ce qui concerne cet alcaloïde, l'action des filtres n'est pas négligeable.

1^o Adsorption de la Cocaïne par le Charbon animal.

Nous avons employé pour nos essais un charbon obtenu à partir du charbon animal « Poulenc » « pur, pour analyse » contenant 10 % de cendres. Ce charbon a été purifié selon la méthode de MILLER (72) : le produit séché et tamisé et mélangé

dans une capsule de platine avec de l'acide fluorhydrique en quantité suffisante pour former une pâte fluide. Le mélange est chauffé avec précaution sur une veilleuse de bec Bunsen jusqu'à disparition de la plus grande partie de l'acide, la chaleur est alors diminuée jusqu'à élimination des dernières traces de ce corps. Le charbon est ensuite traité par de l'acide chlorhydrique concentré à l'ébullition, le mélange est dilué, essoré sur un filtre de Buchner garni de papier épais. L'extraction à l'acide chlorhydrique est répétée autant qu'il est nécessaire et le produit est lavé à l'eau bouillante jusqu'à disparition de l'acidité. La teneur en cendres est alors réduite à quelques dixièmes de sa valeur primitive. Le charbon est alors séché à l'étuve, à 115° et calciné à 900-1200° dans un creuset de silice, en évitant l'oxydation. On recommence au besoin le traitement aux acides fluorhydriques et chlorhydriques et la calcination. Il ne reste finalement que des traces négligeables d'acides adsorbés dont on peut se débarrasser en traitant le produit par l'eau bouillante additionnée de 1 centimètre cube de solution de soude ou de potasse 0,02 N par gramme de charbon. Le sel formé et l'alcali en excès sont éliminés par lavages répétés à l'eau bouillante.

Après trois lavages à l'acide fluorhydrique suivis chacun de quatre extractions à l'acide chlorhydrique, nous avons obtenu un produit contenant 0,60 % de cendres.

A l'aide de ce charbon, nous avons fait nos essais en tenant compte des indications de ROSENTHALER et TURCK (95) concernant la nature et la quantité de charbon à employer. Les doses employées ont toujours été de 0 g. 25 de charbon pour 50 centimètres cubes de solution.

Le chlorhydrate de cocaïne employé a été purifié par cristallisation dans l'alcool à 95° et lavage à l'éther. Après dessiccation à 110°, le produit fond à 196°. Les solutions ont été faites, non dans l'eau distillée, mais dans le liquide de Ringer afin de se placer dans les mêmes conditions que dans les expériences qui seront décrites par la suite, concernant la fixation

de l'anesthésique local sur les nerfs isolés. Les solutions sont amenées à pH : 7 par addition de la quantité voulue d'acide chlorhydrique N/10.

Toutes les expériences ont été faites à la température de 20°.

a — Détermination de la durée d'établissement de l'équilibre.

Nous avons, dans un premier essai, déterminé le temps nécessaire à l'établissement de l'équilibre de partage de l'alcaloïde entre les deux phases solide et liquide.

50 centimètres cubes de solution 0,003 N de chlorhydrate de cocaïne (0,10185 %) sont agités mécaniquement avec 0 g. 25 de charbon purifié pendant des temps croissants. Le charbon est alors séparé par filtration sur un filtre sans cendres (1) et le chlorhydrate de cocaïne restant est dosé sur 25 centimètres cubes de filtrat. Les quantités fixées sont rapportées à 1 g. de charbon, comme l'indique le tableau 10, l'équilibre est atteint au bout de deux heures.

TABLEAU 10

Durée de l'agitation	Quantité fixée par 1 g. de charbon	
	en grammes	en millimolécules
5'	0,0764	0,225
15'	0,0852	0,252
30'	0,0884	0,26
1 h.	0,0956	0,282
2 h.	0,1064	0,313
4 h.	0,1064	0,313

b — Etablissement de l'isotherme d'adsorption de la Cocaïne.

50 centimètres cubes de solution de chlorhydrate de cocaïne de concentrations différentes faites dans du liquide de Ringer

(1) Les filtres plissés ordinaires retiennent en effet des traces appréciables d'alcaloïdes. C'est ainsi que 50 centimètres cubes de solution renfermant 0g.085 de chlorhydrate de cocaïne ne renferment plus, après filtration sur un filtre plissé ordinaire de 12 cm de diamètre, que 0g.083 d'alcaloïde.

de pH : 7 sont agités mécaniquement pendant 2 heures avec 0 g. 25 de charbon purifié. On procède au dosage de la cocaïne comme précédemment ; la quantité adsorbée est toujours rapportée à 1 gr. de charbon et la quantité restante est exprimée en molécules par litre.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 11.

TABLEAU 11

Concentration moléculaire primitive ‰	C Concentration millimoléculaire finale ‰	x/m Quantité fixée par 1 g. de charbon		Log. C.	Log. x/m (x/m en molécules)
		en grammes	en milli- molécules		
0,002	0,062	0,093	0,275	4,79	4,44
0,003	0,14	0,106	0,31	3,16	4,49
0,004	0,24	0,108	0,32	3,38	4,50
0,005	0,33	0,116	0,34	3,52	4,53
0,0075	0,57	0,12	0,35	3,76	4,55
0,01	0,82	0,124	0,365	3,91	4,56

La courbe (fig. 13) exprimant la quantité fixée par 1 g. de charbon : $\frac{x}{m}$ en fonction de la concentration finale de la solution : C, a la forme habituelle des isothermes d'adsorption et l'expression logarithmique de cette relation est représentée par une droite (fig. 14). La valeur $\frac{1}{n}$ de l'expression logarithmique de Freundlich

$$\text{Log. } \frac{x}{m} + \frac{1}{n} \log. C + \log. K$$

est alors donnée par la tangente de l'angle que forme cette droite avec l'axe des abscisses. Dans le cas présent, cette valeur est égale à 0,103.

Nous voyons donc que la cocaïne est susceptible d'être adsorbée par le charbon animal. La valeur faible des coefficients $\frac{1}{n}$ nous indique que cette fixation se fait avec assez d'énergie.

2° Adsorption de la cocaïne par les nerfs isolés.

Les modalités de l'adsorption normale de la cocaïne par le charbon animal ayant été déterminée, nous avons entrepris

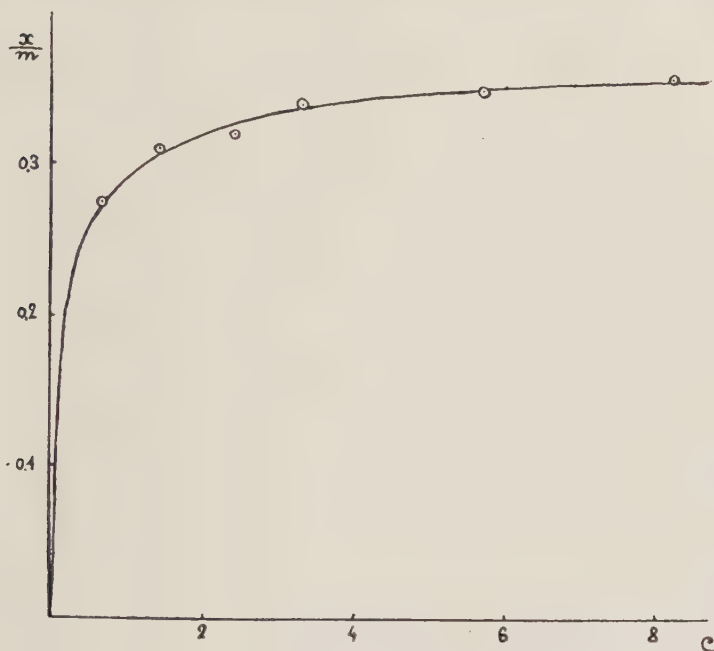


Fig. 13 — Adsorption du chlorhydrate de cocaïne par le charbon animal

d'étudier la fixation de cet alcaloïde sur les nerfs isolés dans le but de comparer les deux phénomènes.

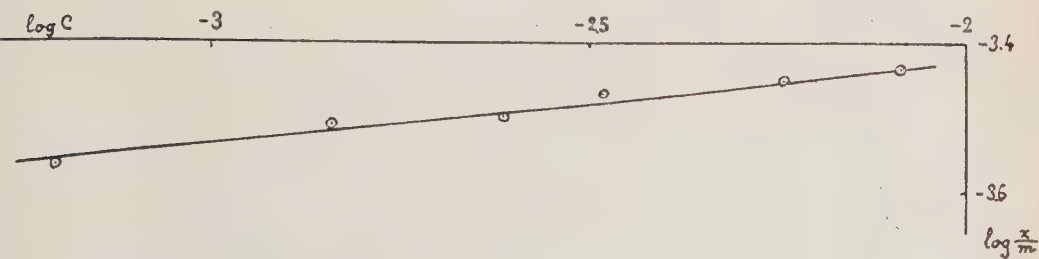


Fig. 14. — Adsorption du chlorhydrate de cocaïne par le charbon animal.

A) Sciatique de grenouille.

Nos premières expériences ont été faites sur des sciatiques de grenouille afin de nous placer autant que possible dans les conditions de nos expériences physiologiques. Il va sans dire que les quantités d'anesthésiques fixées sont extrêmement faibles et la méthode de dosage à employer doit être suffisamment précise. Nous avons appliqué à ces recherches la méthode néphélométrique décrite au précédent chapitre. La sensibilité de ce procédé peut atteindre 0 mg. 01 pour des doses d'alcaloïdes comprises entre 0 mg. 03 et 0 mg. 10 pour 2 centimètres cubes de solution. Jusqu'à 0 mg. 20, le dosage est encore possible, mais, au delà, il est nécessaire de diluer préalablement la solution avant d'ajouter le réactif précipitant. Dans ce cas, la précision de dosage est évidemment diminuée. Nous n'avons donc fait nos expériences qu'entre les limites de concentration ci-dessus.

Les deux nerfs sciatiques d'une grenouille sont disséqués avec soin et l'on prélève sur chacun d'eux, un fragment de 35 $\frac{m}{m}$ de longueur. Chacun de ces fragments pèse en moyenne 0 g. 01 pour des grenouilles du poids ordinaire de 20 à 25 gr. On plonge les nerfs dans 2 centimètres cubes de solution de chlorhydrate de cocaïne placés dans un tube à hémolyse. Cette solution faite dans du liquide de Ringer est préparée extemporanément en même temps que la solution témoin faite dans les mêmes conditions (0 mg. 20 pour 2 cm³).

a — Détermination de la durée d'établissement de l'équilibre.

Deux fragments de sciatique de grenouille sont mis en contact avec deux centimètres cubes de solution de chlorhydrate de cocaïne contenant 0 mg. 10 d'alcaloïde. L'expérience est répétée en faisant varier la durée du contact au bout duquel on ajoute dans chaque tube une goutte de solution d'acide silicotungstique à 5 %. On examine au néphélomètre par comparaison avec une solution témoin précipitée au même instant.

Les quantités d'alcaloïdes sont déduites des longueurs des verniers d'après la courbe donnée au chapitre II.

Le tableau 12 rend compte des résultats obtenus.

TABLEAU 12

Durée de contact	Quantité d'alcaloïde restante, en mg.	Quantité d'alcaloïde fixée, en mg.
5'	0,085	0,015
15'	0,08	0,02
30'	0,76	0,024
1h.	0,0735	0,0265

On voit par là que la fixation est à peu près terminée après une heure. Il serait plus rigoureux de prolonger le contact, mais on constate que les troubles obtenus par addition d'acide silicotungstique à des solutions très diluées de chlorhydrate de cocaïne sont d'autant plus faibles que ces solutions sont préparées depuis plus de temps.

Nous avons constaté d'autre part que les nerfs laissent diffuser dans les solutions des traces de matières albuminoïdes qui provoquent assez rapidement la floculation du précipité. Pour ces deux raisons, nous avons jugé bon de ne pas prolonger le contact de ces solutions avec les nerfs au-delà d'une demi-heure et de faire l'observation au néphélémètre 10 minutes après la précipitation.

b — Influence de la concentration des solutions.

Le tableau 13 exprime les résultats obtenus en mettant en contact deux sciaticques de grenouille avec 2 centimètres cubes de solution de chlorhydrate de cocaïne à des concentrations croissantes.

Les quantités fixées sont rapportées à 1 g. de nerf, le poids moyen de deux sciaticques de grenouille étant égal à 0 g. 02.

TABLEAU 13

Concentration primitive en mg. pour 2 cm ³ .	Concentration finale en mg. pour 2 cm ³ .	C Concentration finale en molécules pour 2 cm ³ .	x/m Quantité fixée par lg. de nerf		Log. C	Log. x/m (x/m en molécules)
			en mg.	en molécules		
0,05	0,03	$10^{-7} \times 0,88$	1	$10^{-6} \times 2,95$	$\bar{8},95$	$\bar{6},47$
0,1	0,075	$10^{-7} \times 2,21$	1,25	$10^{-6} \times 3,68$	$\bar{7},34$	$\bar{6},57$
0,2	0,165	$10^{-7} \times 4,86$	1,75	$10^{-6} \times 5,16$	$\bar{7},69$	$\bar{6},71$

La courbe de la figure 15 exprime la relation entre x/m et C. On voit que la quantité fixée croît moins vite que la concentration finale de la solution et que cette courbe se rapproche des isothermes d'adsorption. De plus, la courbe logarithmique (fig. 16) est sensiblement rectiligne. La valeur $1/n$ déduite de cette courbe est égale à 0,32.

Nous ne pouvons cependant rien conclure de formel de ces expériences, le nombre de résultats expérimentaux étant trop restreint et le procédé de dosage comportant certaines causes

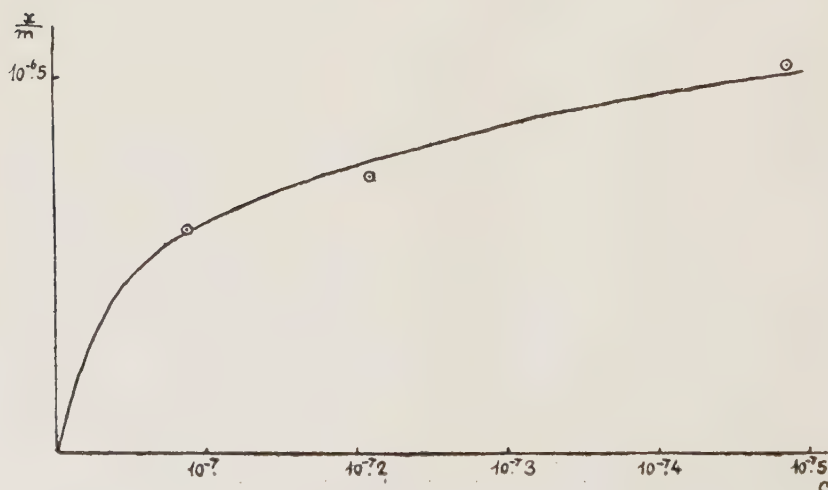


Fig. 15. — Adsorption du chlorhydrate de cocaïne par le sciatique de grenouille.

d'erreur que nous avons signalées. C'est pourquoi nous avons repris ces essais sur des nerfs de dimensions plus grandes, susceptibles de fixer des quantités d'alcaloïdes décelables pondéralement.

Après avoir essayé sans résultats d'étudier la fixation de la cocaïne par le sciatique de chien, nous avons été conduits à utiliser des pneumogastriques de bœuf.

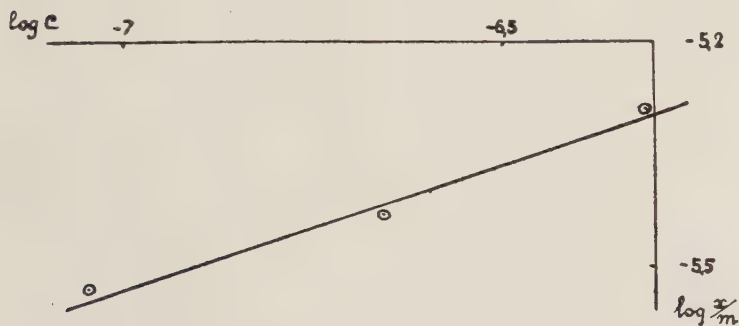


Fig. 16. — Adsorption du chlorhydrate de cocaïne par le sciatique de grenouille.

B. — *Pneumogastrique de Bœuf.*

Des pneumogastriques recueillis à l'abattoir dans du liquide de Ringer sont débarrassés de leurs gâines conjonctives et coupés en fragments d'égale longueur (20 centimètres environ) dans la partie la plus homogène ne comportant que des fibres parallèles. Les poids de ces fragments sont sensiblement égaux et on peut ramener à 1 g. de nerf la quantité d'alcaloïde ultérieurement fixée.

Les fragments sont alors lavés en les plongeant à plusieurs reprises dans du liquide de Ringer, séchés et pesés. Ce lavage est d'autant plus nécessaire que les nerfs placés dans des solutions de chlorhydrate de cocaïne cèdent des traces d'albumine qui, au cours de la précipitation par l'acide silicotungstique, viennent se fixer sur le précipité et augmentent sensiblement

son poids. On pourrait donc avoir des erreurs par excès, notables en ce qui concerne les solutions les plus diluées.

a — Détermination de la durée d'établissement de l'équilibre.

Deux fragments de pneumogastriques de poids connus sont plongés dans 50 centimètres cubes d'une solution 0,005 N. de chlorhydrate de cocaïne (1,6975 %) faite dans du liquide de Ringer de pH : 7. L'essai est reproduit pour des durées de contact croissantes en agitant fréquemment, la température étant constante. Les solutions sont filtrées sur des filtres sans cendres et le chlorhydrate de cocaïne est dosé pondéralement sur 25 centimètres cubes de filtrat.

Le tableau 14 donne l'ensemble des résultats obtenus.

TABLEAU 14

Durée du Contact	Quantité fixée par 1 g. de nerf en mg.
5'	0,19
30'	0,375
1 h.	0,46
2 h.	0,57
4 h.	0,58

Nous voyons que, comme dans la fixation de l'anesthésique par le charbon animal, l'équilibre est atteint pratiquement au bout de 2 heures ; à ce point de vue, les deux phénomènes sont comparables.

b — Influence de la concentration des solutions.

La durée de l'établissement de l'équilibre étant déterminée, nous avons étudié l'influence de la concentration des solutions d'anesthésiques sur la quantité fixée, de façon à voir si la courbe exprimant cette relation, est conforme à un isotherme d'adsorption.

L'expérience précédente est donc reproduite avec des solutions de concentrations différentes et en prolongeant le contact pendant 2 heures. Le tableau 15 donne les résultats ainsi obtenus.

TABLEAU 15

Concentration moléculaire primitive ‰	C Concentration moléculaire finale ‰	x/m Quantité fixée par 1 g. de nerf		Log. C.	Log. x/m (x/m en molécules)
		en milli- grammes	en molé- cules		
0,002	$10^{-3} \times 1,79$	0,32	$10^{-6} \times 0,94$	$\bar{3},25$	$\bar{7},97$
0,004	$10^{-3} \times 3,61$	0,52	$10^{-6} \times 1,53$	$\bar{3},56$	$\bar{6},18$
0,005	$10^{-3} \times 4,62$	0,58	$10^{-6} \times 1,71$	$\bar{3},66$	$\bar{6},23$
0,006	$10^{-3} \times 5,50$	0,65	$10^{-6} \times 1,91$	$\bar{3},74$	$\bar{6},28$
0,008	$10^{-3} \times 7,51$	0,75	$10^{-6} \times 2,21$	$\bar{3},87$	$\bar{6},34$
0,01	$10^{-3} \times 9,51$	0,83	$10^{-6} \times 2,44$	$\bar{3},98$	$\bar{6},39$

La courbe (fig. 17) exprimant les valeurs de x/m en fonction de C, est de forme parabolique et l'expression logarithmique de cette relation est représentée par une courbe sensiblement rectiligne (fig. 18).

La valeur $1/n$ de l'expression de Freundlich est obtenue en

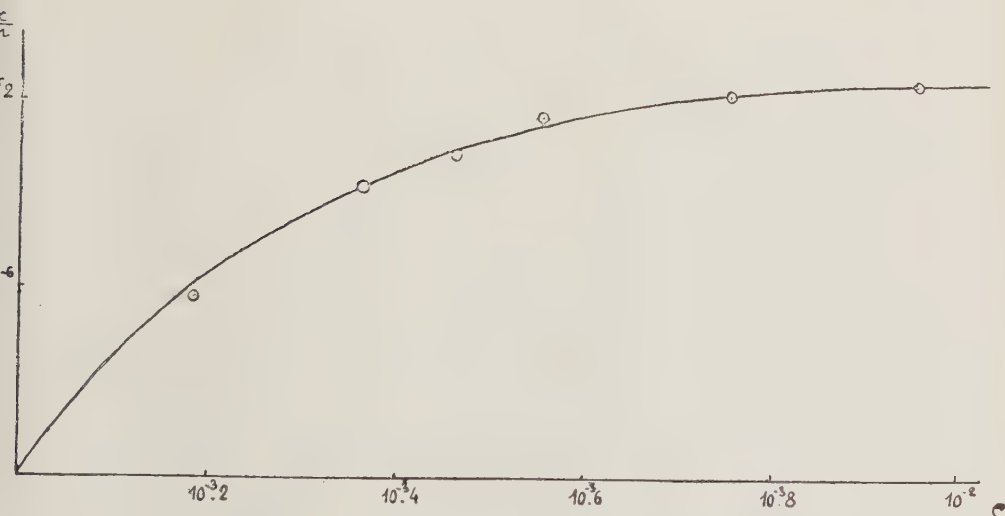


Fig. 17. — Adsorption du chlorhydrate de cocaïne par le pneumogastrique de bœuf.

prenant la tangente de la moyenne des angles formés par les différents segments de cette ligne brisée avec l'axe des abscisses. Cette tangente est égale à 0,52.

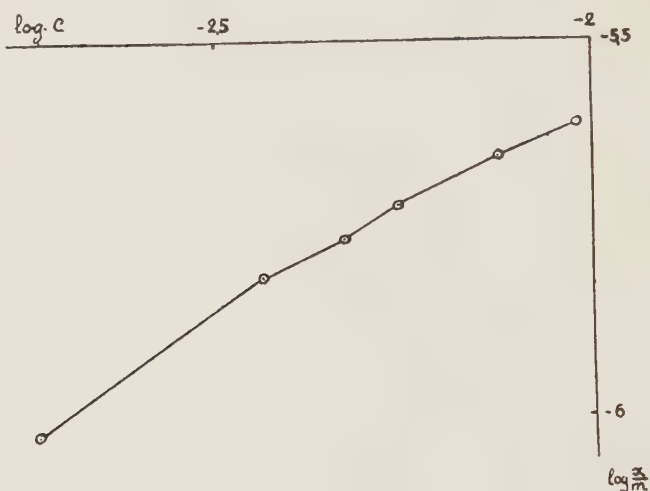


Fig. 18. — Adsorption du chlorhydrate de cocaïne par le pneumogastrique de bœuf.

L'ensemble de ces résultats : rapidité de fixation, forme des courbes de concentration et valeur du coefficient $1/n$ nous conduit à penser que la fixation du chlorhydrate de cocaïne par les nerfs répond à un phénomène d'adsorption.

Notons que la valeur de $1/n$ est, dans le cas présent, plus élevée que celle que nous avons trouvée dans la fixation de la cocaïne par le charbon animal. Ceci nous indique que l'alcaloïde est moins énergiquement fixé par les nerfs que par le charbon.

Comme dans les expériences de STORM VAN LEEUWEN et EERLAND, l'alcaloïde fixé peut être extrait par l'alcool-éther à l'ébullition. Le résidu d'évaporation repris par l'eau chlorhydrique donne les réactions spécifiques de la cocaïne : précipités par le réactif de Bouchardat, l'acide picrique et le permanganate de potassium.

La durée de l'établissement de l'équilibre de partage (2 heures) est sensiblement plus longue que celle que nous avons trouvée dans nos expériences physiologiques (30 minutes). Il est possible que le maximum de baisse de la chronaxie qui, pour H. CARDOT, J. RÉGNIER et nous-même, est lié au terme de l'action anesthésique ne corresponde pas à la fixation maximum de l'alcaloïde. De plus, l'action de l'anesthésique n'est contrôlée que sur un petit nombre de fibres du tronc nerveux anesthésié. Dans le cas des essais sur les fibres motrices du sciatique de grenouille, par exemple, on n'envisage que l'anesthésie des fibres se dirigeant vers le gastrocnémien. Il est alors possible que cette anesthésie partielle se produise avant la fixation sur l'ensemble des fibres du nerf envisagé.

Notons d'ailleurs que LÖWEN (65) a constaté sur la préparation neuro-musculaire de grenouille pour différents anesthésiques locaux (cocaïne, novocaïne, alypine et stovaïne) un maximum d'action au bout de une heure dans le cas de solutions assez concentrées (5 à 6 %).

BAGLIONI et PILOTTI (2) ont trouvé pour la stovaïne, une durée oscillant entre 30 et 60 minutes.

En ce qui concerne la quantité d'anesthésique fixée sur les nerfs, nous voyons qu'elle est comprise entre 0,3 et 0,8 mg. pour 1 g. de nerf dans le cas du pneumogastrique et entre 1 et 2 mg. dans le cas du sciatique de grenouille. Ces quantités sont donc comparables ; en les rapportant à 1 g. de tissu sec elles varient entre 0,6 et 4 mg. Si l'on compare ces chiffres aux résultats obtenus par CLARK (22) dans la fixation de la strophantine sur le muscle cardiaque : 0,00008 mg. pour 5 mg. de muscle sec, soit 0 mg. 016 pour 1 g. — on voit que la cocaïne est fixée par les fibres nerveuses en proportion beaucoup plus élevée.

Il est probable que dans le cœur en survie, un petit nombre d'éléments cellulaires est capable de retenir le glucoside alors que la cocaïne semble se fixer sur toutes les fibres d'un tronc nerveux au moins au bout d'un certain temps.

Le rapprochement que nous avons fait, au début de cette étude entre les courbes de concentration obtenues dans l'action physiologique du chlorhydrate de cocaïne et les isothermes d'adsorption de Freundlich comporte, comme nous l'avons vu, une légère restriction. Les quantités de substance fixée sont exprimées en effet, dans l'isotherme de Freundlich, en fonction des concentrations *finales* des solutions, alors que, dans nos courbes d'action physiologique, la baisse de chronaxie est rapportée aux concentrations *initiales* des solutions.

Nous pouvons maintenant, en tenant compte des résultats obtenus dans la fixation *in vitro* de la cocaïne sur le nerf sciatique de grenouille, faire la correction qui s'impose. Nous devons pour cela comparer les résultats obtenus dans les deux cas pour des solutions de chlorhydrate de cocaïne de même concentration. Dès lors, en rapportant la baisse de chronaxie — que nous considérons comme proportionnelle à la quantité d'anesthésique fixée — à la concentration finale des solutions, nous devons obtenir une courbe analogue aux isothermes d'adsorption et la relation entre les logarithmes de ces valeurs doit pouvoir s'exprimer par une ligne droite.

Seuls les résultats fournis par l'action du chlorhydrate de cocaïne sur les fibres sensibles du sciatique de grenouille sont compris entre les limites compatibles avec les essais physico-chimiques. Il faut toutefois remarquer que si, dans les expériences physiologiques, les conditions de durée de contact et de volume de solution anesthésique ont été sensiblement les mêmes que dans les expériences physico-chimiques, les longueurs de nerfs employées ont été par contre différentes : 2 cm environ dans les expériences physiologiques et $2 \times 3 \text{ cm} = 6 \text{ cm}$ pour les essais physico-chimiques. Il est donc nécessaire de faire une correction à ce point de vue.

Le Tableau 16 donne ainsi les quantités d'anesthésiques fixées par 2 cm de sciatique de grenouille dans des solutions de différentes concentrations :

TABLEAU 16

Concentration initiale des solutions de chlorhy- drate de cocaïne, en grammes pour 100 cm ³ .	Quantité de cocaïne fixée par 6 cm. de nerf, en milligrammes pour 2 cm ² .	Quantité de cocaïne fixée par 2 cm de nerf, en milligrammes pour 2 cm ² .
0.0025	0.02	0.007
0.005	0.025	0.008
0.0075	0.03	0.01
0.01	0.035	0.012

Nous déduisons de là les concentrations finales pour 2 cm³ de solution de chlorhydrate de cocaïne, que nous pouvons comparer avec les baisses de chronaxie correspondant aux concentrations initiales ci-dessus. Le Tableau 17 donne ces valeurs en même temps que leurs logarithmes.

TABLEAU 17

Concentration finale en milligrammes pour 2 cm ³ : C.	Baisse relative de chronaxie : $\Delta \tau$	Log. C.	Log. $\Delta \tau$
0.043	18	2.63	1.25
0.092	32	2.96	1.50
0.14	43	1.15	1.63
0.18	49	1.28	1.69

La courbe exprimant la relation entre les logarithmes (fig. 19 est, comme on le voit, sensiblement rectiligne, ce qui semble confirmer l'existence d'un processus d'adsorption. Nous avons fait remarquer toutefois que les résultats de nos expériences physico-chimiques sur le sciatique de grenouille sont entachées de certaines causes d'erreur. Le calcul ci-dessus ne permet donc pas de tirer des conclusions certaines.

Par contre nous pouvons conclure des résultats obtenus sur le pneumogastrique de bœuf que *la fixation de la cocaïne sur les nerfs est conforme à un processus d'adsorption normale.*

C'est également la conclusion à laquelle sont parvenus STORM VAN LEEUWEN et LE HEUX (105) dans l'étude de la fixation d'un certain nombre de médicaments. Ces auteurs ont pu classer ces substances en deux types principaux d'après les courbes obtenues en portant en abscisses les doses de médicaments par kilogramme et en ordonnées les valeurs représentant les actions physiologiques observées ; deux cas sont possibles :

1° L'action du médicament est proportionnelle à sa concentration et la courbe est rectiligne.

2° L'action croît d'abord rapidement pour des concentrations faibles puis, tend à devenir constante même si l'on augmente notablement la dose.

Le premier type de courbe s'applique aux anesthésiques généraux et aux hypnotiques étudiés par Overton (anesthésiques « indifférents »), ce qui serait en accord avec la loi de partage de Berthelot-Jungfleisch et, si l'on fait intervenir les lipoides, avec la loi de Meyer et Overton.

Le second type de courbe est obtenu dans l'action de la plu-

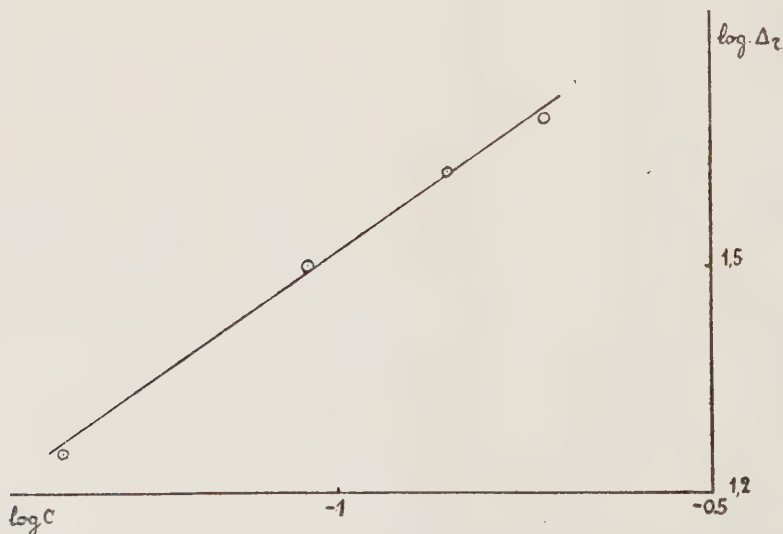


Fig. 19. — Relation logarithmique entre la baisse de chronaxie et la concentration finale des solutions de chlorhydrate de cocaïne

part des alcaloïdes : action de la morphine sur l'excitabilité du réflexe du lapin décérébré, de l'histamine sur l'utérus isolé de cobaye, de la pilocarpine ou de l'ésérine sur l'intestin isolé, de l'action de la nicotine, de l'adrénaline, et de la pilocarpine sur la pression artérielle du chat.

Cependant, les résultats expérimentaux de ces auteurs s'éloignent parfois notablement des courbes schématiques à l'opposé des courbes de concentration que nous avons obtenues dans l'action du chlorhydrate de cocaïne sur les trois sortes de fibres nerveuses.

Il est évident que cette notion d'adsorption de la cocaïne par les fibres nerveuses ne peut suffire à expliquer l'action anesthésique locale en elle-même. Comme le fait remarquer toutefois HOEBER (*Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe*. Ed. 1926, p. 604) au sujet des Narcotiques, on peut supposer que les substances adsorbées forment à la surface de la « plasmahaut », un revêtement qui en diminue la perméabilité.

On a constaté en effet que l'action anesthésique se traduit par une diminution réversible de la perméabilité des cellules à la condition toutefois que la concentration de l'anesthésique ne dépasse pas une certaine valeur. Dans le cas contraire, une concentration toxique se manifeste par une augmentation irréversible de la perméabilité.

De tels faits ont été prouvés dans le cas des anesthésiques généraux par WINTERSTEIN (121) la variation de perméabilité s'appliquant notamment au passage de l'eau et des solutions aqueuses. L'augmentation de perméabilité provoquée par application de doses toxiques semble causée par une diminution de la dispersion des colloïdes cellulaires étant donné que des doses très fortes produisent une action coagulante.

JOEL (48) est arrivé à des conclusions analogues en étudiant l'action du chloroforme sur les hématies et OSTERHOUT (79) a donné une expression quantitative du phénomène par des mesures de conductibilité des cellules de Laminaires soumises à l'action du chloroforme.

Les changements de perméabilité des fibres nerveuses sont accompagnés de changements morphologiques. SANTESSON (96) MARINESCO et STANESCO (67), puis L. LAPICQUE et LEGENDRE (60), ont vu que sous l'action des anesthésiques généraux et locaux, la gaine de myéline subit des gonflements et des fragmentations qu'un lavage au sérum physiologique fait disparaître.

Dans le chapitre qui va suivre, nous allons envisager l'influence de différents facteurs tels que la température et le pH sur la fixation de cet anesthésique local, aussi bien sur le charbon animal que sur les nerfs isolés et nous comparerons les résultats obtenus avec les expériences physiologiques où nous avons fait intervenir ces deux facteurs.

CHAPITRE IV

I. — ACTION DE LA CONCENTRATION EN IONS HYDROGÈNE SUR LA FIXATION DE LA COCAÏNE

§ 1. — *Résultats physiologiques.*

L'influence de la réaction du milieu, c'est-à-dire de la concentration en ions hydrogène sur l'action physiologique et la toxicité de diverses substances a été remarquée depuis longtemps.

On peut dire que, d'une façon générale, la toxicité des substances à réaction acide augmente par acidification, et la toxicité des substances basiques augmente par alcalinisation.

Pour ce qui est des alcaloïdes, OVERTON (80) a montré ainsi qu'une solution au 1/1000 d'azotate de strychnine est peu toxique pour les poissons et les têtards, tandis qu'après addition d'alcali à cette solution, les animaux meurent rapidement. Ce fait est d'ailleurs en accord avec la théorie lipoïdique, l'addition d'alcali mettant en liberté la base de l'alcaloïde, plus soluble dans les lipoïdes que les cations et pénétrant par conséquent plus rapidement dans les cellules.

LOEB (63) a montré que l'atropine est également plus toxique pour les paramécies en solution alcaline qu'en solution acide. PROWAZEK (86) a trouvé des résultats semblables au sujet de la toxicité de solutions de sels de strychnine, d'atropine et de quinine sur les colpidies, de même que TRAUBE (112) sur les têtards, MARIAM CRANE (24) sur les paramécies, PRZIBRAM (87) sur l'action hémolytique du chlorhydrate de cocaïne et LABES (55) dans l'action de l'atropine et de la nicotine sur les têtards, les bactéries et les paramécies.

L'action favorisante de la diminution du pH sur la toxicité des substances à réaction acide ressort par exemple du fait que

le pouvoir antiseptique de l'acide salicylique est notablement plus fort que celui de son sel de sodium.

Tout récemment, TIFFENEAU, J. LEVY et D. BROUN (111) ont montré que l'acidification favorisait l'anesthésie des épinoches par l'acide butyl-éthyl-barbiturique (Sonéryl). Ces auteurs ont en outre étudié l'influence des variations de la réserve alcaline sur les actions pharmacodynamiques d'un certain nombre de substances, et leurs conclusions sont les suivantes :

Les hypnotiques à localisation thalamique (dérivés barbituriques) aussi bien que corticale (chloralose) agissent davantage quand la réserve alcaline diminue.

L'action hyperthermique de la β tetrahydro-naphtylamine est augmentée par l'accroissement de la réserve alcaline.

Les actions multiples de l'adrénaline sont influencées de façons différentes : tandis que la diminution des ions H favorise la vaso-constriction et l'action hypertensive, elle entrave l'action inhibitrice de cette substance sur les contractions de l'intestin isolé.

Enfin, l'action de la pilocarpine sur la sécrétion salivaire est accrue lorsque les ions H diminuent.

Nous voyons donc ici que, en dehors du cas particulier de l'action de l'adrénaline sur le péristaltisme intestinal, l'action des substances à réaction acide est exaltée par introduction d'ions H, tandis que celle des substances alcalines diminue sous la même influence.

Par des expériences sur des cellules végétales, on a pu mettre en évidence que l'action des alcalis favorise la pénétration des alcaloïdes. Tels sont les résultats d'IRWIN (43) concernant la pénétration de la Brucine dans les vacuoles des cellules vivantes de *Nitella*.

RUHLAND (97) a fait agir sur les Spirogyres des solutions de chlorhydrate de cocaïne et de cocaïne base, le passage de ces substances pouvant être mis en évidence par la formation d'un précipité de tannate d'alcaloïde à l'intérieur de la cellule. Cet auteur a vu que la pénétration d'une solution de chlorhydrate

de cocaïne est réglée par la teneur en base cocaïne formée par hydrolyse et par suite par le degré de dissociation de la solution étudiée. C'est ainsi qu'une solution 0,01 moléculaire de chlorhydrate de cocaïne dont la concentration en base est de $1,3 \times 10^{-5}$ à une vitesse de pénétration égale à celle d'une solution $2,5 \times 10^{-5}$ moléculaire de base libre.

En ce qui concerne l'action pharmacodynamique de la cocaïne, un certain nombre d'auteurs ont vu que l'alcalinisation des solutions de sels d'alcaloïdes augmentait leur action anesthésique. Ce fait est en accord avec l'observation faite par les cliniciens que l'acidité présentée par des solutions de chlorhydrate de cocaïne anciennes ou stérilisées par chauffage entrave en partie le pouvoir anesthésique de ce corps.

Pour O. GROS (37), T. SOLLMANN (102), G. PROTZ (85), J. ABELIN (1) et J. RÉGNIER (90), la base cocaïne est plus active que le chlorhydrate, fait en accord avec la théorie d'Overton. O. GROS a déduit de cette constatation des conclusions pratiques concernant l'emploi thérapeutique des anesthésiques locaux. Il conseillait de faire usage de sels d'acides faibles, plus facilement hydrolysables, et pratiquement de dissoudre le chlorhydrate d'alcaloïde dans une solution aqueuse de bicarbonate de soude. Pour certains auteurs même, la base cocaïne formée par hydrolyse serait le seul constituant actif des solutions anesthésiques. Ces résultats sembleraient confirmés par les travaux de TREVAN et BOOCK (116); cependant, ces derniers n'ont pu établir, pour différents anesthésiques locaux, un parallélisme entre le pouvoir anesthésique et la constante de dissociation de chacun d'eux. Si cette relation existe, elle ne s'applique vraisemblablement qu'aux différents termes d'une même série chimique. Les résultats de RUHLAND (97) semblent à ce sujet plus probants.

D'autres auteurs ont donné au contraire une explication du phénomène conforme à la théorie de Traube : l'action favorisante de l'alcalinisation sur l'activité des alcaloïdes serait due à une diminution de tension superficielle de leurs solutions.

TRAUBE (115) lui-même, l'a remarqué et BERCZELLER et CSAKI (6) ont confirmé ces faits en étudiant l'action des alcalis sur la tension superficielle vis-à-vis de l'air de solutions d'atropine, de cocaïne, de pilocarpine et d'ésérine. Il est remarquable de constater que cette action diminue avec le temps et disparaît au bout de 24-72 heures. Ces auteurs ont vu une relation entre la diminution de tension superficielle et la solubilité. C'est ainsi qu'une solution de chlorhydrate de cocaïne qui précipite le plus facilement par addition d'alcali, présente un grand abaissement de tension superficielle, alors que la pilocarpine, qui est plus soluble dans l'eau, ne présente pas ce phénomène. La morphine se comporte de la même façon. Ces auteurs ont étudié parallèlement l'adsorption de ces corps et ont montré que la fixation par différents substrats augmente avec l'alcalinisation et est particulièrement intense pour la cocaïne dont l'abaissement de tension superficielle est le plus grand.

Nous avons vu que la diminution de tension superficielle est en relation avec l'état physico-chimique du corps dissous. TRAUBE et ONODERA (115) admettent à ce propos que les bases alcaloïdes libres forment des solutions en partie colloïdales et que l'addition d'alcali modifie l'état de la phase dispersée en provoquant une division de celle-ci jusqu'à l'état moléculaire.

J. RÉGNIER (90) a étudié l'influence du pH sur l'action anesthésique du chlorhydrate de cocaïne, déterminée sur la cornée du lapin. Il a montré les faits suivants :

1. — L'alcalinisation des solutions de chlorhydrate de cocaïne augmente le pouvoir anesthésique de telle sorte qu'une solution à 1 % de pH : 8,4 est 7,8 fois plus active qu'une solution de même titre et de pH : 3,2. L'action physiologique ne croît pas régulièrement avec le pH, mais augmente brusquement à partir de pH : 7.

2. — La base cocaïne est environ quatre fois plus active que le chlorhydrate, mais le pouvoir anesthésique plus élevé de la base libre ne suffit pas à expliquer l'augmentation observée par alcalinisation. En déterminant en effet la quantité de base

cocaïne formée par addition d'un poids déterminé de soude à une solution de chlorhydrate de cocaïne, on voit que l'action anesthésique du mélange de base et de chlorhydrate résultant est plus faible que celle qui se manifeste par addition du même poids de soude à la même solution de chlorhydrate.

3 — La tension superficielle d'une solution de chlorhydrate de cocaïne est diminuée par alcalinisation. L'hypothèse de Traube semblerait donc plausible ; cependant, en maintenant le pH constant, et en diminuant artificiellement la tension superficielle par addition d'alcool octylique, on ne constate qu'une très faible augmentation du pouvoir anesthésique. Il faut donc chercher une autre cause que l'abaissement de tension superficielle pour expliquer l'accroissement de l'action physiologique de l'alcaloïde.

4 — L'action anesthésique d'une solution saturée de base cocaïne est également accrue par alcalinisation ; or on ne peut invoquer dans ce cas ni mise en liberté de base ni diminution de tension superficielle. J. RÉGNIER est donc ainsi amené à supposer que l'action de l'alcali s'exerce non pas tant sur l'alcaloïde que sur la cellule réceptrice, cette action consistant en une sorte de mordantage augmentant l'affinité de la surface cellulaire pour l'anesthésique local. Il s'agit là vraisemblablement d'une action sur la phase dispersée de la « plasmahaut ».

TIFFENEAU, J. LEVY et D. BROUN (111) sont arrivés à des conclusions analogues dans leurs expériences sur l'anesthésie des poissons par le Sonéryl. Dans ce cas l'affinité des centres nerveux pour l'hypnotique semble augmenter par acidification.

Nous avons voulu vérifier tout d'abord que les phénomènes constatés par J. RÉGNIER dans l'action du pH sur l'anesthésie des muqueuses s'appliquaient également à l'anesthésie des troncs nerveux. Avec J. LEVY et J. RÉGNIER nous avons étudié l'influence de ce facteur sur l'anesthésie par la cocaïne du nerf lingual de chien conformément à la méthode que nous avons exposée au chapitre I.

Les chiffres exprimant les baisses de chronaxie obtenues par action de solutions de chlorhydrate de cocaïne de même concentration amenées à des pH différents sont donnés dans le tableau 18.

TABLEAU 18

Action du chlorhydrate de cocaïne à 1/3000.

pH des solutions	Baisse relative maximum de la chronaxie
8.4	49
8.4	48
8.4	34
8.4	49
7	40
7	39
7	37
7	44
3.5	37.5
3.5	33
3.5	27
3.5	31

Le pH exerce donc sur l'anesthésie des nerfs par le chlorhydrate de cocaïne une action semblable à celle que J. RÉGNIER a constatée dans l'anesthésie des muqueuses : *accroissement de l'action anesthésique lorsque le pH augmente.*

Nous avons ensuite étudié l'influence du pH sur l'adsorption de la cocaïne aussi bien par le charbon animal que par les nerfs en survie, dans les mêmes conditions que les expériences décrites au précédent chapitre.

§ 2. — *Action du pH sur l'adsorption de la cocaïne par le charbon animal.*

L'action du pH sur le pouvoir adsorbant du charbon animal a été entrevu tout d'abord par KINNERSLEY et PETERS (50) au cours d'un essai de purification de la vitamine antinévrétique par la « Norite ».

MICHAELIS et RONA (71) ont noté des variations qualitatives dans l'adsorption de différents ferments : amylase, trypsine, sous l'influence de la réaction du milieu.

FROMAGEOT et WURMSER (33) ont montré récemment que l'adsorption des acides formique, acétique, propionique, oxalique, citrique, succinique et pyruvique est plus grande que celle de leurs sels de sodium.

Dans le cas des acides citrique et oxalique, ces auteurs ont pu rapprocher les courbes exprimant l'adsorption en fonction du pH des courbes de dissociation des acides correspondants. Ces auteurs inclinent cependant à croire qu'il n'y a pas de relation simple entre l'adsorption des différents acides et leurs constantes de dissociation.

PHELPS et PETERS (84) ont étudié l'adsorption d'un certain nombre de bases et d'acides organiques par le charbon animal pour des pH différents et ont trouvé notamment en ce qui concerne les acides propioniques et caproïques que la quantité adsorbée augmente rapidement dans la région des pH où la dissociation diminue brusquement, c'est-à-dire aux environs de la constante de dissociation et ils en concluent que les molécules non ionisées sont seules adsorbées, ce qui vient confirmer les résultats de FROMAGEOT et WURMSER. Bien que l'adsorption de quelques amines étudiées ne suive pas exactement leurs courbes de dissociation, on voit que la fixation de ces substances croît avec l'alcalinisation des solutions.

Nous avons fait nos essais en utilisant des solutions de chlorhydrate de cocaïne 0,005 N faites avec des liquides de Ringer équilibrés à des pH déterminés par addition de quantités calculées de potasse N/10 et d'acide chlorhydrique N/10. Ces pH ont été déterminés colorimétriquement par les indicateurs aux nitrophénols (Michaelis).

Après 2 heures d'agitation avec 0 g. 25 de charbon, le pH des solutions a été mesuré à nouveau ; les résultats indiqués dans le tableau 19 montrent que le charbon, même privé de cendres, a un pouvoir tampon appréciable.

TABLEAU 19

pH initial des solutions	pH final des solutions	x/m en millimolécules
3	4,4	0,247
4,2	6,3	0,271
4,6	6,5	0,279
6	6,8	0,286
7	7	0,342
7,5	7,3	0,377

Ces résultats montrent que *l'adsorption de la cocaïne par le charbon animal croît avec l'alcalinisation des solutions*. La courbe exprimant la quantité adsorbée en fonction du pH (fig. 20) se relève sensiblement à partir de pH 6. La constante de dissociation de la cocaïne déterminée par KOLTHOFF et MULLER (73) est égale à $2,5 \times 10^{-6}$, la logarithme de cette valeur est 5,6.

Si l'on cherche à exprimer le degré de dissociation d'un acide en fonction du pH, on obtient une courbe en forme d'S, l'une des extrémités correspondant à une dissociation maximum pour des pH forts et l'autre à une dissociation nulle pour des pH faibles. La valeur que prend le pH lorsque l'acide est à moitié dissocié, c'est-à-dire lorsqu'il y a autant d'anions libres que de molécules non dissociées est précisément égale au logarithme pK de la

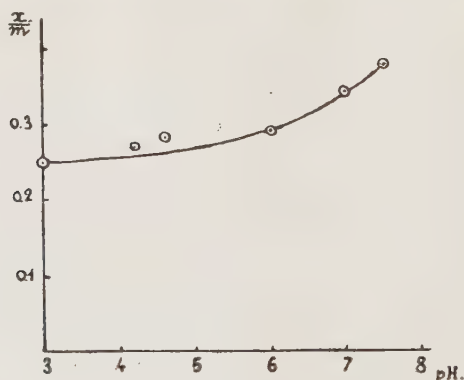


Fig. 20. — Action du pH sur l'adsorption du chlorhydrate de cocaïne par le charbon animal.

constante de dissociation de l'acide considéré. Pour cette valeur, l'angle que fait la courbe avec l'axe des abscisses est maximum.

Dans le cas d'une base, cette valeur pK correspond à la dissociation des ions OH , par conséquent il faut faire intervenir la formule de Sørensen : $H \times OH = 10^{-14,4}$ pour déterminer la valeur pK' telle que $pK \times pK' = 14.14$. Cette nouvelle valeur correspond alors à l'échelle des pH .

Dans le cas de la cocaïne on a donc :

$$pK' = 14, 14 - 5, 6 = 8,54$$

Comme dans les expériences de FROMAGEOT et WURMSER et celles de PHELPS et PETERS, la courbe exprimant en fonction du pH , la quantité de cocaïne adsorbée par le charbon animal est en sens inverse de la courbe de dissociation de la cocaïne. Toutefois il serait nécessaire pour mieux comparer les deux phénomènes de pouvoir déterminer les quantités adsorbées au delà de $pH : 8$, ce qui est rendu impossible par l'insolubilité et l'instabilité que présente la cocaïne dans ces conditions.

§ 3. — *Action du pH sur l'adsorption de la cocaïne par les nerfs isolés.*

Comme dans l'expérience précédente, on utilise des solutions de chlorhydrate de cocaïne 0,005 N amenées à différents pH . Deux fragments de pneumogastriques sont laissés pendant 2 heures en contact avec 50 centimètres cubes de solution. La cocaïne restante est dosée sur 25 centimètres cubes de filtrat et le pH des solutions est déterminé après contact avec les nerfs. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 20.

TABLEAU 20

pH initial des solutions	pH final des solutions	x/m en molécules
3	6.6	$10^{-6} \times 0.24$
4	6.8	$10^{-6} \times 0.26$
5.6	6.8	$10^{-6} \times 0.45$
6.2	7	$10^{-6} \times 0.53$
7.2	7	$10^{-6} \times 0.97$
7.6	7.4	$10^{-6} \times 1.35$

Nous voyons d'après ces chiffres et par la courbe correspondante (fig 21) que *l'influence du pH est ici plus prononcée que*

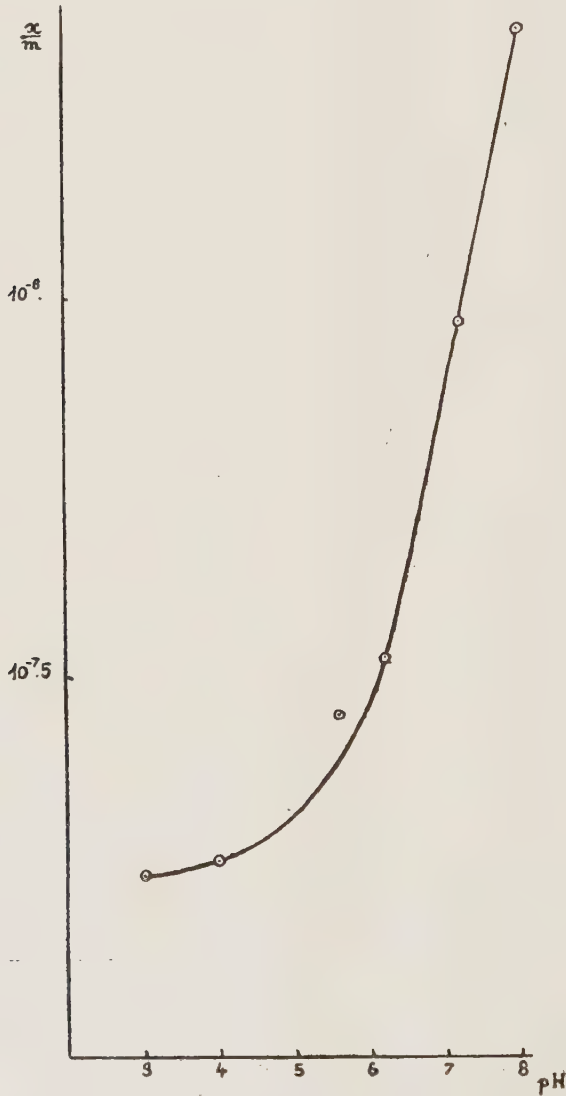


Fig. 21. — Action du pH sur l'adsorption du chlorhydrate de cocaïne par le pneumo-gastrique de bœuf.

dans le cas de l'adsorption de la cocaïne par le charbon animal. La quantité fixée croît en effet beaucoup plus vite dans la région alcaline des pH.

Cette différence dans les deux cas envisagés permet de conclure que la variation du pH ne retient pas seulement sur la dissociation du corps adsorbé mais aussi sur l'état du substrat. Le pH, en effet, modifie les charges électriques des particules en suspension et des micelles colloïdales. Dans le cas particulier des ampholytes protoplasmiques, on sait que la charge électrique est de signe contraire de part et d'autre de leur point isoélectrique. Nous avons vu que BERCZELLER et CSAKI ont constaté que l'adsorption des alcaloïdes est plus forte dans les cas d'adsorbants acides tels que le blanc d'œuf coagulé et l'amidon que dans le cas d'adsorbants alcalins comme le carbonate de calcium.

De toutes façons nous constatons que la fixation de la cocaïne soit par le charbon animal, soit par les nerfs en survie s'accroît notablement aux environs de pH : 6,7. Quelle que soit l'explication de ce fait, nous devons le rapprocher des résultats de RÉGNIER d'après lesquels l'action physiologique de la cocaïne augmente brusquement à partir de pH : 7.

II. — ACTION DE LA TEMPÉRATURE SUR LA FIXATION DE LA COCAÏNE

§ 1. — *Résultats physiologiques.*

L'action de la température sur les phénomènes de narcose a été assez discutée ; il semble cependant qu'en général, l'action anesthésique augmente quand la température s'élève.

MEYER (69) a montré qu'il en est ainsi pour un certain nombre de narcotiques tels que l'alcool éthylique, le chloral, et l'acétone. Au contraire, dans le cas de la benzamide et de la mono-acétine, la température a une influence inverse. Cet auteur a donné à ce sujet un nouvel argument en faveur de la théorie

lipéidique en montrant que la variation du coefficient de partage de ces corps en fonction de la température, suit leur action anesthésique.

L'action favorisante des hausses de température a été montrée également par HOEBER (42), UNGER (117) et BIERICH (11) sur l'excitabilité des nerfs chez la grenouille, les têtards et les poissons.

Notons que le froid a une action anesthésique propre qu'il est difficile de dissocier de l'influence qu'il exerce sur le pouvoir narcotique des différentes substances.

Nous avons vu au chapitre I, à propos de l'action du chlorhydrate de cocaïne sur les fibres motrices du sciatique de grenouille, que la température exerce une influence sur l'anesthésie locale.

Pour des températures comprises entre 4 et 25 degrés, l'action anesthésique se manifeste par une baisse plus grande de chronaxie si l'expérience est faite à basse température. Il semblerait donc que l'action physiologique est plus accentuée dans ce cas. Cependant, les différences observées étant très faibles et de l'ordre des erreurs expérimentales, nous ne pouvons donc rien conclure de formel de ces expériences, au sujet de l'action de la température sur l'anesthésie par la cocaïne.

Aussi avons-nous repris ces essais avec J. LEVY et J. RÉGNIER en faisant les moyennes de nombreuses déterminations.

Des grenouilles sont placées à température constante pendant des temps variant entre 18 et 24 heures. On détermine alors la chronaxie motrice du sciatique et on fait agir une solution de chlorhydrate de cocaïne à la température à laquelle l'animal a été exposé, le pH étant constant. La baisse de la chronaxie est rapportée à la valeur initiale.

Ces expériences portant pour chaque température au moins sur 4 grenouilles, sont faites à 2-4°, à 21-24°, et à 28-30°.

Dans ce dernier cas, nous avons été forcé de déterminer la chronaxie en laissant la température retomber à 23°, car à des

températures supérieures, les nerfs sont inexcitables, ou la chronaxie est impossible à stabiliser.

Le tableau 21 rend compte des résultats obtenus.

TABLEAU 21

Température	Concentration des solutions	Baisse relative maximum de la chronaxie
2-4°	1/1000	40
		24
		24
		29
21-24°	1/2000	40
		40
		32
		37
28-30° puis 23°	1/2000	39
		20
		18
		10

Les chiffres trouvés à des températures élevées ne permettent pas de tirer des conclusions certaines, mais nous voyons que contrairement à ce que semblaient indiquer les premières observations, la baisse moyenne de chronaxie est plus faible à 2-4° qu'à la température ordinaire. On serait donc conduit à envisager une action moins intense de l'anesthésique si l'influence de la température n'était pas plus complexe et ne retentissait pas notamment sur le métabolisme des animaux en expérience.

Afin de dissocier autant que possible ces diverses influences de la température sur le phénomène étudié, nous avons repris ces essais en faisant agir les solutions anesthésiques sur une préparation neuro-musculaire séparée de l'animal. L'influence de la température de la solution de Chlorhydrate de cocaïne est donc limitée à l'ensemble du sciatique et du gastrocnémien.

Nous voyons, d'après les résultats donnés par le Tableau 22 que, conformément aux conclusions primitives de J. RÉGNIER

et contrairement aux données précédentes, *la baisse relative de la Chronaxie est plus grande aux basses températures*. La différence constatée entre les chiffres obtenus à 21-23 degrés et à 2-4 degrés est assez petite. Par contre, la baisse de chronaxie observée à la température de 30 degrés est nettement plus faible que celle constatée à la température ordinaire.

TABLEAU 22

Action du chlorhydrate de cocaïne à 1/2000.

Température des solutions anesthésiques	Baisse relative de la chronaxie	Moyennes
2-4°	40	41 %
—	36	
—	43	
—	44	
—	41	
—	46	
—	40	38 %
21-23°	42	
—	35	
—	38	22 %
30°	21	
—	22	
—	17	
—	20	
—	26	
—	22	
—	23	

La relation entre les résultats de nos expériences physiologiques et les essais de fixation du chlorhydrate de cocaïne, tant sur le charbon animal que sur les nerfs isolés, nous a amenés à rechercher si l'action de la température s'exerce sur le simple processus de fixation de la cocaïne dans le même sens que sur l'action anesthésique de cette substance.

§ 2. — *Action de la température sur l'adsorption de la Cocaïne par le Charbon animal.*

Le terme même d'isotherme d'adsorption appliqué aux courbes exprimant la relation entre les quantités de substances fixées et les concentrations finales des solutions implique une influence de la température sur ce phénomène.

En général, on observe une diminution de la quantité adsorbée quand la température croît. C'est le cas pour les gaz et on sait que DEWAR a pu utiliser pour l'obtention de vides poussés, l'action du charbon à la température de l'air liquide.

En ce qui concerne l'adsorption des substances dissoutes BAYLISS (5) a montré que le rouge Congo se fixe sur le charbon en quantité inversement proportionnelle à la température.

D'après FREUNDLICH (Kapillarchemie, édit. 1923, p. 103) et BIERICH (11), l'adsorption des acides organiques et des narcotiques par le charbon animal est peu influencée par la température.

L'abaissement de tension superficielle étant l'une des causes de l'adsorption, on peut se demander quelle est l'influence de la température sur cette grandeur. KNAFFL-LENZ (51) et MEYER (69) ont montré par des mesures stalagmométriques que la tension superficielle des narcotiques entre l'eau et l'air est tantôt peu influencée par la température, tantôt (pour la benzamide et la chlorétone) diminue quand la température s'élève, ce qui correspond, à l'opposé des cas cités précédemment, à une augmentation de l'adsorption. Cependant, si l'on mesure la tension superficielle de ces substances vis-à-vis de l'huile de paraffine, on voit qu'elle augmente avec la température, on a donc dans ce cas, une diminution d'adsorption.

Nous avons étudié l'influence de ce facteur en agitant pendant 2 heures, 0 g. 25 de charbon purifié avec 50 centimètres cubes de solution de chlorhydrate de cocaïne 0,005 N, aux températures de 0°, 20° et 50°. Les résultats sont résumés dans le tableau 23.

TABLEAU 23

Température	x/m millimolécules
0°	0,312
20°	0,342
50°	0,357

Contrairement au cas général, l'adsorption de la cocaïne croît donc, toutes choses égales d'ailleurs, avec la température.

§ 3. — *Action de la température sur l'adsorption de la cocaïne par les nerfs isolés.*

Deux fragments de pneumogastrique de bœuf ont été plongés pendant 2 heures dans 50 centimètres cubes de solution de chlorhydrate de cocaïne 0,005 N. Ces solutions sont faites dans du liquide de Ringer de pH : 7 et amenées à des températures de 0°, 20° et 40°.

Par dosage de la cocaïne restante, on a obtenu les résultats suivants :

TABLEAU 24

Température	x/m en molécules
0°	$10^{-6} \times 0,324$
20°	$10^{-6} \times 1,09$
50°	$10^{-6} \times 2,19$

Nous voyons ici, encore plus nettement que dans le cas du charbon animal, l'influence favorisante de l'élévation de température sur la fixation de la cocaïne.

Nous avons vu, dans nos expériences concernant l'influence du pH sur la fixation de cet alcaloïde que l'adsorption augmente quand la dissociation diminue. Il est possible que l'élévation de température augmente la quantité de base cocaïne formée par hydrolyse dans une solution de chlorhydrate. Ce

fait ne peut se produire, d'après la loi de Van t'Hoff, que pour les électrolytes ayant une chaleur de dissociation positive. Il paraîtrait facile de constater ce fait en déterminant les variations de conductibilité des solutions de chlorhydrate de cocaïne sous l'influence de la température, mais, même dans le cas où la dissociation régresse, la conductibilité augmente avec la température par suite d'un accroissement de la mobilité des ions présents dans la solution.

Il nous semble difficile de concilier les résultats que nous avons obtenus dans la fixation *in vitro* de l'alcaloïde sur le charbon animal ou les nerfs isolés avec les résultats physiologiques exprimés par la baisse de chronaxie des fibres motrices du sciatique de grenouille. Dans ce dernier cas, la baisse de chronaxie étant moins forte pour des températures élevées, semblerait indiquer une action anesthésique moins prononcée, et nous avons montré d'autre part que la quantité d'alcaloïde fixé sur les nerfs isolés croît avec la température.

Il est alors possible qu'en dehors du simple phénomène de fixation de l'anesthésique local, la susceptibilité des fibres nerveuses varie et vienne interférer avec le processus initial. D'autre part, le fait d'opérer sur un animal à sang froid n'est probablement pas sans entraîner, même pour une préparation neuro-musculaire isolée, des réactions particulières en fonction de la température. Nous nous proposons de reprendre ces essais sur des animaux à sang chaud, afin de voir si les résultats obtenus permettent de faire un rapprochement avec les conclusions de nos expériences physico-chimiques.

CHAPITRE V

Dans le but de vérifier que la fixation de la cocaïne par les fibres nerveuses est liée à la constitution colloïdale de ces dernières, nous avons étudié l'influence du chauffage préalable des nerfs sur ce phénomène de fixation.

L'expérience a été faite sur des solutions de différentes concentrations. Deux fragments de pneumogastrique de bœuf sont traités pendant un quart d'heure par l'eau bouillante ; après séchage, on les introduit pendant 2 heures dans cinquante centimètres cubes de solution de chlorhydrate de cocaïne faite dans du liquide de Ringer de pH : 7. Le dosage de la cocaïne restante étant fait sur 25 centimètres cubes de filtrat, on obtient les résultats du tableau 25.

TABLEAU 25

Concentration moléculaire primitive ‰	C Concentration moléculaire finale ‰	x/m Quantité fixée par 1 g. de nerf	
		en mg.	en molécules
0,002	$10^{-3} \times 1,88$	0,13	$10^{-7} \times 0,28$
0,004	$10^{-3} \times 3,81$	0,22	$10^{-7} \times 0,65$
0,006	$10^{-3} \times 5,79$	0,29	$10^{-7} \times 0,85$
0,008	$10^{-3} \times 7,77$	0,31	$10^{-7} \times 0,91$

Si l'on compare les valeurs de ce tableau avec celles obtenues dans les mêmes conditions avec des nerfs frais, on voit une différence dans les quantités fixées (fig. 22). Nous pouvons donc dire que *l'adsorption de la cocaïne par les nerfs est liée à leur constitution physico-chimique.*

Des faits semblables ont été constatés par BAGLIONI et PILOTTI (2) avec la stovaine. Des solutions de cette substance ayant été mises en contact avec des sciatiques de grenouille présentent une diminution de pouvoir anesthésique par suite

d'une fixation par les nerfs d'une partie de la substance. Ce phénomène ne se produit pas si les nerfs ont été préalablement traités par l'eau bouillante.

Nous avons vu également que PAGNIEZ (81) a constaté un pouvoir fixateur du sérum sanguin pour la picrotoxine, cette action cessant si le sérum a été auparavant chauffé à 58°. Bien que la constitution physico-chimique du sérum sanguin soit éloignée de celle des fibres nerveuses, ces deux tissus ont des propriétés colloïdales communes.

Les complexes colloïdaux de la « plasmahaut » des fibres nerveuses semblent donc jouer le rôle d'adsorbant pour la cocaïne. Ces substances riches en lécithine sont acides et chargées négativement ; elles tendent, par conséquent, à fixer les cations. Nous avons vu que cette adsorption semble s'appliquer aussi bien aux molécules de base cocaïne formée par hydrolyse dans les solutions de ses sels.

Les alcaloïdes sont susceptibles d'exister dans l'eau sous une forme colloïdale. TRAUBE (112) a constaté ce fait pour l'atropine

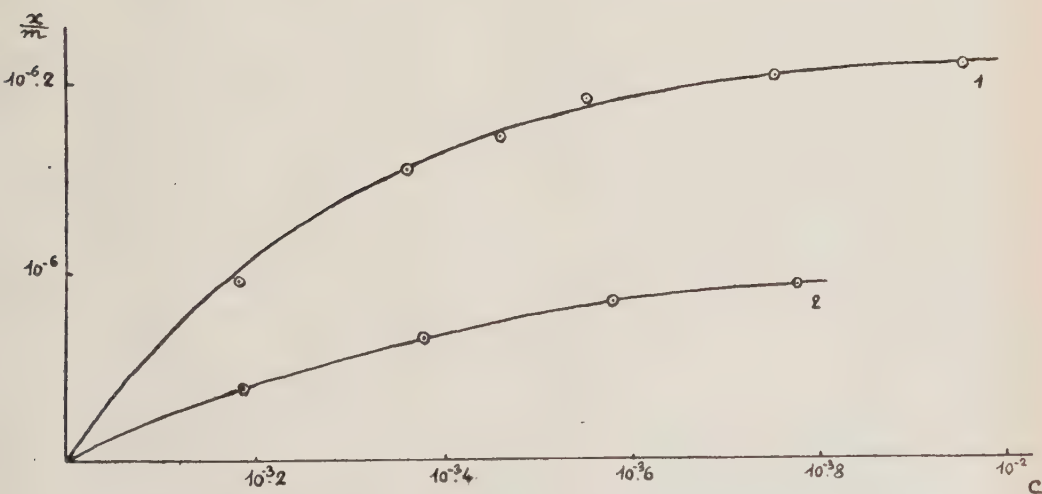


Fig. 22. — Influence du chauffage sur la fixation du chlorhydrate de cocaïne par le pneumogastrique de bœuf.

1 : nerf frais.
2 : nerf chauffé.

et a pu montrer que l'activité physiologique de cette substance est conditionnée par l'état colloïdal qu'elle présente en solution dans l'eau. Une solution aqueuse d'atropine présente à l'ultramicroscope de nombreuses particules animées de mouvements browniens très rapides; cette solution est très fortement tensioactive et très toxique. Après quelques jours, les particules sont agglomérées, la solution présente la tension superficielle de l'eau et elle n'est plus toxique. Si semblable fait existe pour la cocaïne, les micelles portent une certaine charge qui intervient dans leur capacité de fixation. Le processus d'adsorption « polaire » réglé par les charges électriques l'emporterait donc sur l'adsorption due à l'activité de surface.

La notion d'adsorption de la cocaïne par les fibres nerveuses permet d'expliquer les résultats d'ERLANGER et GASSER (28). Si les fibres de petit diamètre sont plus sensibles à l'action de cet anesthésique, c'est que leur surface est plus grande pour un même poids de nerf que la surface des fibres plus grosses. Or nous savons qu'à l'opposé de la combinaison chimique, l'adsorption n'est réglée que par l'étendue de l'interface des milieux. Nous voyons ainsi pourquoi les fibres sensitives sont plus touchées que les fibres motrices, fait qui ressort de l'examen des trois courbes obtenues par H. CARDOT, J. RÉGNIER et nous-même, les fibres motrices du sciatique de grenouille étant moins touchées que les fibres du lingual de chien, elles-mêmes moins fortement que les fibres sensitives du sciatique de grenouille (fig. 6).

CONCLUSIONS

1° Les courbes de concentration/action obtenues dans l'essai physiologique de la cocaïne sur différentes sortes de fibres nerveuses sont de même sens, l'action anesthésique, exprimée par la variation de la chronaxie de ces fibres, croissant moins vite que la concentration des solutions anesthésiantes.

2° La théorie de Meyer et Overton ne peut s'appliquer qu'à la pénétration de la base cocaïne à l'exclusion de ses sels. Même dans le cas de la base alcaloïde, l'évolution du phénomène en fonction de la concentration des solutions n'est pas parallèle aux résultats de nos essais physiologiques.

3° La théorie d'adsorption de Freundlich est au contraire en plein accord avec les phénomènes physiologiques observés. La fixation de la cocaïne sur le charbon animal et sur les nerfs isolés suit exactement les mêmes lois en ce qui concerne la durée d'établissement d'équilibre et l'influence de la concentration des solutions. A ce dernier point de vue, les courbes de concentration obtenues sont des isothermes d'adsorption comparables aux courbes obtenues dans nos essais physiologiques. Ces expériences constituent une vérification de la théorie d'adsorption de la narcose de Warburg et s'accordent avec les idées de Straub et de Storm van Leeuwen et Le Heux concernant l'action des alcaloïdes.

4° L'action du pH sur la fixation de l'alcaloïde tant sur le charbon que sur les nerfs isolés est en accord avec les résultats physiologiques d'après lesquels l'action anesthésique croît avec l'alcalinisation des solutions de cocaïne. Si l'alcalinisation exerce, conformément à l'hypothèse de J. Rénier une action

sur la cellule réceptrice, en modifiant sa charge électrique, on peut dire que d'un autre côté, l'alcaloïde subit une transformation favorisant sa fixation : soit une rétrogradation de la dissociation électrolytique de la base cocaïne soit une transformation physico-chimique de son état moléculaire avec apparition de propriétés colloïdales.

5° La fixation de la cocaïne croît, toutes choses égales d'ailleurs avec la température, contrairement à ce que l'on constate dans la plupart des processus d'adsorption. Les résultats physiologiques ne s'accordent pas à ce point de vue, avec les faits observés dans la fixation sur les nerfs isolés. Il est possible que la température ait une influence sur la susceptibilité des fibres nerveuses pour l'anesthésique local, cette influence étant différente suivant que l'animal utilisé dans ces expériences est à sang froid ou à sang chaud.

6° La fixation de l'alcaloïde par les fibres nerveuses est liée à la constitution colloïdale de ces dernières et diminue notablement si cette constitution est modifiée préalablement par la chaleur.

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

1. — ABELIN, J. Über die lokalanästhetischen und narcotischen Wirkungen des Phenyläthylamins und einiger seiner Derivate
Biochem. Zeits. **141**. 458 (1923).
2. — BAGLIONI, S. et PILOTTI. G. Action de la Stovaïne sur les fibres nerveuses.
Arch. ital. de Biol, **56**.330 (1912).
3. — BANCROFT, WILDER. D. et GURCHOT. C. Permeability of membranes.
Journ. of Physic. Chem. **28**.1279. (1924).
4. — BAUM. Zur Theorie der Alcoholnarcose. II : Ein physikalisch-chemischer Beitrag zur Theorie der Narcotica.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42**.119. (1899).
5. — BAYLISS, W. M. Principles of general Physiology, 4^e ed. 1924.
Longmans, Green and Co.
6. — BERCZELLER, L. et CSAKI. L. Stalagmometrische Studien an Kolloïden und krystalloïden Lösungen.
Biochem. Zeits. **55**.258. (1913).
7. — BERTHELOT et JUNGFLEISCH. Sur les lois qui président au partage d'un corps entre deux solvants.
Ann. Chim. phys. (4) **26**.396 et 408 (1872).
8. — BERTRAND, G. Sur l'emploi de l'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes.
Bull. Soc. Chim. Fr. **21**.434. (1899).
9. — BEUTNER et HYDEN. The buiding power of serum for al-kaloïds and the inhibition of this effect by homologous alcohols. A contribution to the theory of narcosis.
Journ. of Pharm. a. exp. Ther. **35**.25 (1929).
10. — BIBRA, E. et HARLESS, E. Die Wirkung des Schwefeläthers in chemischer und physiologischer Beziehung.
Erlanger, C. Heyder. 1847.
11. — BIERICH. Theorie der Narkose. Einfluss der Temperatur auf die Adsorbierbarkeit der Kolloïdsfällungs vermogen u. die Wirkungsstarke einiger Narkotica.
Pfl. Arch. **174**. 202. (1919).

12. — BOEMINGHAUS et KOCHMANN. Über quantitative Unterschiede in der Wirkung der Lokalanesthetika auf sensible und motorische Nerven.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **141**. 237. (1929).
13. — BRINKMANN et SZENT-GYORGYI. Die capillaraktivität des Sauerstoffs und der Kohlensäure an den Grenzfläche Petroläther-Wasser.
Biochem. Zeits. **144**. 47. (1924).
14. — CARDOT, H. La mesure précise des temps très courts en physiologie.
La Nature. **41**. 290. (1913).
Procédé nouveau d'électro-diagnostic : le Chronaximètre.
La Nature. **45**. 171. (1917).
15. — CARDOT, H. CHERBULIEZ, A. et LAUGIER, H. Variations périodiques de l'excitabilité de l'arc réflexe linguo-maxillaire en fonction de l'activité du centre respiratoire.
C. r. Soc. Bio. **88**. 1088. (1923).
16. — CARDOT, H. et LAUGIER, H. Le réflexe linguo-maxillaire.
C. r. Ac. Sc. **174**. 1368. (1922).
C. r. Soc. Bio. **86**. 529. (1922).
17. — CARDOT, H. et LAUGIER, H. Anesthésie et réflexe linguo-maxillaire.
C. r. Soc. Bio. **87**. 215. (1922).
18. — CARDOT, H. et LAUGIER, H. Contribution à l'étude de l'excitabilité réflexe : le réflexe linguo-maxillaire, ses caractéristiques, l'excitabilité de l'arc réflexe.
Arch. int. Physio. **21**. 295. (1923).
19. — CARDOT, H. et RÉGNIER, J. Contribution à l'étude pharmacologique du chlorhydrate de cocaïne. Action sur la chronaxie du nerf moteur.
Bull. Sc. Pharm. **33**. 10. (1926).
20. — CARDOT, H. et REGNIER, J. Action du chlorhydrate de cocaïne sur les troncs nerveux : Modification des paramètres de l'excitabilité des fibres sensitives.
C. r. Soc. Bio. **95**. 1247. (1926).
Contribution à l'étude pharmacologique du chlorhydrate de cocaïne. Action sur la chronaxie du nerf sensitif.
Journ. Physio. et Path. gén. **25**. 37. (1927).
21. — CHEVALIER, J. et CHERBULIEZ, A. Chloralose et parachloralose, leur action sur le système nerveux bulbo-médullaire.
C. r. Soc. Bio. **76**. 642. (1924).
22. — CLARK. The pharmacology of the Snake's heart.
Journ. of Pharm. a. exp. Ther. **4**. 425. (1913).

23. — CLOWES. Protoplasmic equilibrium. Action of antagonistic electrolytes on emulsions and living cells.
Journ. of Phys. Chem. **20**. 407. (1916).
24. — CRANE MARIAM. The effect of hydrogen ion concentration on the toxicity of alcaloids for Paramoecium.
Journ. of Pharm. a. exp. Ther. **18**. 319. (1921).
25. — CZAPEK. Weitere Beiträge zur Physiologie der Stoffaufnahme in die lebende Pflanzelle. I: Über die Aufnahme von Lipokolloiden in der Plasmahaut.
Intern. Zeits. f. Physic. Chem. Biol. **1**. 103. (1914).
26. — DERIAUD, R. et LAUGIER, H. Action comparée du chlorhydrate de cocaïne et de la Syncaïne sur l'excitabilité.
C. r. Soc. Bio. **85**. 324. (1921).
27. — DIXON, W. E. The selection action of cocaïne on nerve fibers.
Journ. of Physio. **32**. 87. (1904).
28. — ERLANGER et GASSER. The role of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaïne.
Am. Journ. of Physio. **88**. 581. (1929).
29. — BINET, T. et FABRE, R. Répartition de la Quinine entre les globules et le plasma sanguin.
Journ. Pharm. Chim. **11**. 55. (1930).
30. — FOURNEAU et VULQUIN. Sur le passage des médicaments en solution aqueuse à travers les membranes lipoides.
Bull. Soc. Chim. Fr. **23**. 201. (1918).
31. — FREUNDLICH. Kapillarchemie.
Akademisch Verlagsgesellschaft. Leipzig. 1923.
32. — FREUNDLICH, H. et GANN, J. Über kolloide Lösungen und Chloroform. Intern. Zeits. f. Physik. Chem. Biol. **2**. 1. (191).
33. — FROMAGEOT et WURMSER. Adsorption comparée de quelques acides organiques et de leurs sels de sodium.
C. r. Ac. Sc. **179**. 972. (1924).
34. — FUHNER. Die Wirkungsstärke der Narkotica. I Versuche am isolierten Froschherzen.
Biochem. Zeits. **120**. 143. (1921).
35. — GARMUS, A. Forgesetze Untersuchungen über die physiologische Permeabilität der Zellen.
Zeits. f. Biol. **58**. 185. (1912).
36. — GIBBS. Thermodynam. Studien.
Leipzig. 1892.
37. — GROS, O. Über Narkotica und Lokalanesthetica.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **62**. 380. (1910).
63. 80. (1910). **67**. 126. (1912).

38. — HANSTEEN-CRANNER. Zur Biochemie und Physiologie der Grenzschichten lebender Pflanzenzellen.
Ber. bot. Ges. **37**. 380. (1919).
39. — HEILBRUNN. The colloïd chemistry of protoplasm. V. A preliminary study of the surface precipitation reaction of living cells.
Arch. Zellforschg. **4**. 246. (1927).
40. — HOEBER, R. Die Durchlässigkeit der Zellen für Farbstoffe.
Biochem. Zeits. **20**. 556. (1909).
41. — HOEBER, R. Zur physikalischen Chemie der Vitalfärbung.
Biochem. Zeits. **67**. 420. (1914).
42. — HOEBER, R. Theorie der Narkose. Einfluss der Temperatur auf die Narkose von Muskeln und Nerven.
Pflg. Arch. **174**. 218. (1919).
43. — IRWIN, M. Pénétration des alcaloïdes dans les vacuoles des cellules vivantes.
Proc. Soc. exp. Biol. and Med. **26**. 135. (1928).
44. — ISHIZAKA, N. Über die hämolitische Wirkung von Terpenen.
Arch. exp. Path. u. Pharm. **75**. 194. (1914).
45. — JAVILLIER. Sur les silicotungstates de conicine, spartéine et atropine.
Bull. Sc. Pharm. **17**. 315. (1910).
46. — JAVILLIER. Dosage de l'atropine. Titration des alcaloïdes dans les extraits de Belladone.
Bull. Sc. Pharm. **17**. 629. (1910).
47. — JOACHIMOGLU. Die Wirkung einiger Verwandten der Chloroform mit besonderer Berücksichtigung der Traubeschen Theorie über die Wirkung der Narkotica der Fettreihe.
Biochem. Zeits. **120**. 203. (1921).
48. — JOEL. Über die Einwirkung indifferenten Narkotica auf die Permeabilität roter Blutkorperschen.
Pfl. Arch. **161**. 5-44. (1915).
49. — KEESER. Adsorption und Arzneimittelverteilung in Organismus
Zeits. f. Klin. Med. **89**. 186. (1923).
50. — KINNERSLEY, H. W. et PETERS, R. A. Antinevritic yeast concentrates.
Biochem. Journ. **21**. 777. (1927).
51. — KNAFFL LENZ. Beiträge zur Theorie der Narkose.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **84**. 66. (1918).
52. — KOCHS. Über die Bestimmung des Schwefels in Eiweiskörpern
Zentralbl. f. Klin. Med. **7**. 793. (1886).

53. — KOLTHOFF. Adsorption par le papier filtre des sels de métaux alcalins, alcalino-terreux et des alcaloïdes.
Pharm. Weekblad. **58**. 94. (1921).
54. — KURILOFF, B. Gleichzeitige Anwendung des Massenwirkungsgesetzes und der Phasenregel. Beteiligung der Lösungsmittels in der chemischen Reaktion.
Zeits. f. Physik. Chem. **25**. 419. (1898).
55. — LABES. Ein Beitrag zur Frage der Permeabilität.
Biochem. Zeits. **130**. 14. (1922).
56. — LAPICQUE, L. Excitabilité des nerfs itératifs. Théorie de leur fonctionnement.
C. r. Ac. Sc. **155**. 70. (1912).
57. — LAPICQUE, L. La Chronaxie en théorie et dans la pratique médicale.
Presse méd. **74**. 16 sept 1925.
L'excitabilité en fonction du temps.
Presses univ. Fr. Paris, 1926.
58. — LAPICQUE, L. Définition expérimentale de l'excitabilité.
C. r. Soc. Bio. **67**. 280. (1909).
59. — LAPICQUE, L. Cours professé à la Sorbonne, 1929-1930.
Guillon, Paris.
60. — LAPICQUE, L. et M. et LEGENDRE, R. Changement d'excitabilité des nerfs conditionné par une altération de la gaine de myéline.
C. r. Ac. Soc. **158**. 803. (1914).
Sur les altérations de la gaine de myéline produites par divers poisons nerveux.
C. r. Ac. Sc. **158**. 1592. (1914).
Présentation de photographies microscopiques montrant l'action de la cocaïne sur les fibres nerveuses.
C. r. Soc. Bio. **77**. 54. (1914).
61. — LAUGIER, H. Chambre à excitation pour l'étude des actions pharmacologiques.
C. r. Soc. Bio. **85**. 323. (1921).
62. — LAUNOY. Courbes d'action des adrénalines lévogyre et racémique de synthèse.
C. r. Soc. Bio. **88**. 848. (1924).
63. — LOEB. Über die physiologische Wirkung von Alkalien und Säuren in starker Verdünnung.
Pfl. Arch. **73**. 422. (1898).
64. — LOEWE, S. Zur physikalische Chemie der Lipöide. I, Beziehungen der Lipöide zu den Farbstoffe.
Biochem. Zeits. **42** 150. (1912).

Membrane und Narkose. Weitere Beiträge zu einer kolloid-chemischer Theorie der Narkose.

Biochem. Zeits. **57**. 161. (1913).

65. — LOWEN. Vergleichende Untersuchungen über die örtliche Wirkung von Kokaïn, Novocaïn Alypin und Stovaïn auf motorische Nervenstämmchen.

Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **56**. 138. (1907).

66. — MALMY. A propos du rectificatif au Codex sur la préparation de l'huile d'olive neutralisée.

Journ. Pharm. Chim. **9**. 521. (1929).

67. — MARINESCO. G. et STANESCO. M. L'action des anesthésiques et des narcotiques sur les fibres nerveuses vivantes.

Réunion biologique de Bucarest, 2 et 16 mars 1911.

C. r. Soc. Bio. **70**. 608. (1911).

68. — MECKLEMBURG. Die Adsorption.

Naturwissenschaftl. Wochenschrift. **15**. 409 (1916)

69. — MEYER, H. H. Zur Theorie der Alkohalnarkose. I. Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre narcotische Wirkung.

Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42**. 109. (1899).

II. Der Einfluss wechselnder Temperatur auf Wirkungsstärke und Teilungskoeffizient der Narcotica.

Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **46**. 338 (1901).

70. — MEYERHOF. Über Hemmung der Wasserstoff superoxyd-zersetzung des kolloidalen Platins durch indifferente Narcotica.

Pfl. Arch. **157**. 307. (1914).

71. — MICHAELIS, L. et RONA, P. Die Beeinflussung der Adsorption durch die Reaktion des Mediums.

Biochem. Zeits. **25**. 359. (1910).

72. — MILLER. Adsorption from solutions by ash-free adsorbent charcoals. I. A method for the purification of adsorbent charcoals.

Journ. of Physic. Chem. **30**. 1032. (1926).

73. — MULLER, F. Die potentiometrische Bestimmung von Alkaloiden an der Wasserstoffelektrode.

Zeits. Elektrochem. **30**. 587. (1924).

74. — NATHANSOHN. Stoffwechsel der Pflanze.

Leipzig. 1910.

75. — NERNST. Verteilung eines Stoffes zwischen zwei Lösungsmitteln und zwischen Lösungsmittel und Dampfraum.

Zeits. physik. Chem. **8**. 110. (1891).

76. — NEUFELD et HANDELS. Beiträge zur Kenntnis verschiedener blutlösender Gifte insbesondere des Taurocholsauren Natriums und der Seife.
Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsam. **28**. 572. (1908).
77. — NEUKIRCH. Physiologische Wertbestimmung am Dünndarm (nebst Beiträgen zur Wirkungsweise des Pilocarpins.
Pfl. Arch. **147**. 153. (1912).
78. — NIRENSTEIN. Über das Wesen der Vitalfärbung.
Pfl. Arch. **179**. 233. (1920).
79. — OSTERHOUT. The effect of anesthetics upon permeability.
Science. **37**. 111. (1913).
The decrease of permeability produced by anesthetics.
Botan. Gaz. **61**. 148. (1916).
A comparative study of permeability in plants.
Journ. of gen. Physio. **1**. 299. (1919).
80. — OVERTON, E. Studien über die Narkose.
Jena. 1901.
81. — PAGNIEZ. Recherches sur l'action convulsivante de la picrotoxine.
C. r. Soc. Bio. **102**. 654. (1929).
82. — PASCUCCI, O. Die Zusammensetzung des Blutscheibenstromas und die Hämolyse : I. Die Zusammensetzung des Stromas
Hofmeisters Beitr. **6**. 543. (1905).
83. — PERELES et SACHS. Pfl. Arch. **52**. 526. (1892).
84. — PHELPS, H. et PETERS, R. Influence of Hydrogen ion concentration on the adsorption of weak electrolytes by pure charcoals.
Proc. roy. Soc. A. **795**. 554. (1929).
85. — PROTZ, G. Über die Wirkung einiger Anästhetikachloride und deren Mischungen mit Natrium bikarbonat auf die Froshhaut.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **86**. 238. (1920).
86. — PROWAZEK. Giftwirkung und Protozoenplasma.
Arch. f. Protistenk. **18**. 221. (1910).
87. — PRZIBRAM. Zur Frage der kokainhämolyse.
Pfl. Arch. **137**. 350. (1911).
88. — REBHINDER. Über Grenzflächenaktivität bzw. energie an verschieden Grenzflächen und deren spezifischer Adsorptionsvermögen.
OKUNEFF. Über die Oberflächenaktivität der Farbstoffs Trypanblau an verschieden Grenzflächen. (ein Beitrag zum Permeabilitätsproblem).
Biochem. Zeits. **187**. 19 et 37. (1927).

89. — RÉGNIER, J. Mesure de l'activité des anesthésiques locaux.
Etude quantitative de l'action du chlorhydrate de cocaïne
sur les fibres nerveuses sensibles.
Bull. Sc. Pharm. **34**. 641. 692. (1927).
Pouvoir anesthésique de la cocaïne et de quelques-uns de ses
succédanés.
Paris méd., juin 1928.
90. — RÉGNIER, J. Influence de la concentration des ions hydro-
gènes sur un phénomène physiologique : anesthésie de la
cornée par le chlorhydrate de cocaïne.
Thèse Doct. Sc. Paris, 1925. Brulliard, St-Dizier.
91. — RÉGNIER, J. Mesure de l'anesthésie produite sur les termi-
naisons nerveuses de la cornée par les anesthésiques locaux.
Comparaison du pouvoir anesthésique de la cocaïne, de la
Novocaïne et de la Stovaine.
C. r. Ac. Sc. **177**. 558. (1923).
Bull. Sc. Pharm. **30**. 580. (1923).
92. — RÉGNIER, J. Méthodes de mesure de l'activité des anesthé-
siques locaux.
Thèse Doct. Méd. Paris, 1929. Brulliard, St-Dizier.
93. — RÉGNIER, J. et VALETTE, G. Action du chlorhydrate de
cocaïne sur un nerf sensitif non itératif. (Nerf lingual du
chien, voie sensitive du réflexe linguo-maxillaire).
Bull. Sc. Pharm. **36**. 284. (1929).
94. — RONA et BLOCH. Beitrage zum Studien der Giftwirkung.
Über die Wirkung die Chinins auf Invertase.
Biochem. Zeits. **118**. 185. (1921).
95. — ROSENTHALER et TURCK. Über die adsorbierenden Ei-
genschaften verschiedener Kohlensorten.
Arch. der Pharmazie. **244**. 517. (1906).
96. — RUHLAND. Die Bedeutung der Kolloidalnatur wässeriger
Farbstoff lösungen für ihr Eindringen in lebender Zellen.
Ber. Dtsch. Botan. Ges. **26 a**. 772. (1909).
97. — RUHLAND. Weitere Beitrage zur Kollöidchemie und physi-
kalischen Chemie der Zelle.
Jahr. f. wiss. Botan. **54**. 391. (1914).
98. — SANO. Über das entgiftende Vermögen einzelner gehirnabs-
chnitte gegenüber dem Strychnin.
Pfl. Arch. **120**. 367. (1907).
99. — SANTESSON. Über die Wirkung von Kokain und Stovain
auf die Nervenfasern.
Skand Arch. f. Physio. **21**. 35. (1902).

100. — SANTESSON. Vergleichende Studien über die Lokalwirkung von Kokain und Stovain auf periphere Nervenstämmchen. Hammarstens Festschrift. p. 1-58. (1906).
101. — SCHURMEYER. Über Ionen antagonismus bei den Systemen Invertase-Eiweiss und Invertase-Lécithine. Pfl. Arch. **208**. 595. (1925).
102. — SOLLMANN. T. Comparative activity of local anesthetics. Journ. of Pharm. a. exp. Ther. **10**. 379. (1917).
11. 1-9-17-69. (1918).
103. — STORM VAN LEEUWEN. Influence of colloids on the action of non colloid drugs. Journ. of Pharm. a. exp. Ther. **17**. 1-20. (1921).
Arch. neerl. Physio. **2**. 650. (1918).
104. — STORM VAN LEEUWEN, W. et EERLAND, L. Adsorption von Giften an Bestandteile des tierischen Körpers. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **88**. 287 (1920).
105. — STORM VAN LEEUWEN, W. et LE HEUX. Zusammenhang zwischen konzentration und Wirkung von verschiedenen Arzneimitteln. Pfl. Arch. **177**. 250. (1919).
106. — STRAUB. Die Bedeutung der Zellmembran für die Wirkung chemischer Stoffe auf der Organismus. Verh. Ges. Deutsch. Naturf. Ärzte. 1912, p. 1.
107. — TAKAHASHI, Y. Biologische Untersuchung über die Adsorption der Gifte durch Adsorbin, Kieselgur und Kaolin. Okayama Igakkai Zasshi. **39**. 1123. (1927).
108. — TAIGNER. Über die Verwendung von Kieselwolframsäure zur quantitativen Alkaloidbestimmung. Zeits. f. anal. Chem. **58**. 346. (1919).
109. — THOMSON. Application of dynamics to physics and chemistry, 191-251.
110. — TIFFENEAU, M. La règle de Richet et le coefficient de partage de Meyer et Overton dans les hypnotiques du groupe du Véronal : série allylée. C. r. Soc. Bio. **84**. 540. (1921).
111. — TIFFENEAU, M. LÉVY, J. et BROUN, D. Influence exercée par les variations de la réaction du milieu intérieur chez l'épinoche sur l'action d'un hypnotique barbiturique, le sonéryl. Paris méd. Juin 1930.
Influence des variations de la réserve alcaline et du pH sur quelques actions pharmacodynamiques centrales ou périphériques. Arch. intern. Pharm. et Théor. **38**. 463. (1930).

112. — TRAUBE, J. Über die Wirkung von Basen und basischen Salzen auf Alkaloidsalze.
Biochem. Zeits. **42**. 470. (1912).
113. — TRAUBE, J. Die Grenzflächenaktivitätstheorie der Narkose.
Pfl. Arch. **218**. 749. (1928).
114. — TRAUBE, J. et KOHLER. Über Farbstoffe.
Inter N. Zeits. f. physic. chem. Bio. **2**, 197. (1915).
115. — TRAUBE, J. et ONODERA. Über der Kolloidzustand von Alkaloiden: Beziehungen zwischen Oberflächenspannung Teilchengrösse und Giftigkeit.
Intern. Zeits. f. phys. chem. Bio. **1**. 35. (1914).
116. — TREVAN et BOOCK. The relation of H ion concentration to the action of the local anesthetics.
Brit. Journ. of exp. Path. **8**. 307. (1927).
117. — UNGER, R. Über die Einfluss der Temperatur auf Wirkungsstärke und Oberflächenaktivität der Narkotica.
Biochem. Zeits. **89**. 238. (1918).
118. — VALETTE, G. Sur quelques Benzhydrylamine et Phénylbenzyl-méthylamines alcoylées et halogénées.
Thèse Doct. Pharm. Paris. Davy. 1926.
119. — VELLUZ. Contribution à l'étude de la narcose.
C. r. Ac. Sc. **182**. 1178. (1926).
120. — WARBURG, O. Physikalische Chemie der Zellatmung.
Biochem. Zeits. **119**. 134. (1921).
121. — WINTERSTEIN. Die Narkose.
Berlin. J. Springer. 1919.
-

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — § 1. — Expression chronologique de l'excitabilité.	15
§ 2. — Instrumentation et technique. . .	20
§ 3. — Travaux de Cardot et Régnier : Action du chlorhydrate de cocaïne sur la chronaxie des fibres motrices du scia- tique de grenouille.	23
§ 4. — Travaux de Cardot et Régnier : Action du chlorhydrate de cocaïne sur la chronaxie des fibres sensibles du scia- cique de grenouille.	28
§ 5. — Travaux de Régnier et Valette : Action du chlorhydrate de cocaïne sur la chronaxie des fibres sensibles du lin- gual de chien.	36
§ 6. — Rapprochement des résultats ob- tenus des modes possibles de fixation de l'alcaloïde par les nerfs.	44
CHAPITRE II. — § 1. — Théorie lipoïdique de la narcose. .	49
§ 2. — Méthodes de dosage de la cocaïne employées.	54
1 ^o Méthode pondérale.	54
2 ^o Méthode néphélométrique	58
§ 3. — Détermination du coefficient de partage de la base cocaïne.	59
CHAPITRE III. — § 1. Théorie de l'Adsorption.	65
1 ^o Lois générales	65
2 ^o Adsorption des narcotiques.	68
3 ^o Adsorption des alcaloïdes.	70
§ 2. — Adsorption de la Cocaïne	72
1 ^o Fixation par le charbon animal. . . .	73
2 ^o Fixation par les nerfs isolés.	77
A. Sciatique de grenouille	78
B. Pnéumogastrique de bœuf.	81

CHAPITRE IV. — I. Action du pH sur la fixation de la cocaïne.	91
§ 1. — Résultats physiologiques.	91
§ 2. — Action du pH sur la fixation de la cocaïne par le charbon animal.	96
§ 3. — Action du pH sur la fixation de la cocaïne par les nerfs isolés.	99
II. — Action de la température sur la fixation de la cocaïne.	101
§ 1. — Résultats physiologiques.	101
§ 2. — Action de la température sur la fixation de la cocaïne par le charbon animal.	105
§ 3. — Action de la température sur la fixation de la cocaïne par les nerfs isolés.	106
CHAPITRE V. — Action du chauffage préalable des nerfs sur la fixation de la cocaïne.	108
CONCLUSIONS.	111



DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ :

- 1^o *La Reproduction chez les Ustilaginées ;*
2^o *Les tentatives de purification des ferments ;*

Lu et accepté.

Les Membres du Jury,

H. CARDOT.

R. DOUIN.

C. FROMAGEOT.

Vu et approuvé.

*Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Membre de l'Institut,*

V. GRIGNARD.

Vu, et permis d'imprimer.

Lyon, le 5 Novembre 1930.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

J. GHEUSI.

